

25

PERGUNTAS & RESPOSTAS

EMD

Edema Macular
Diabético



GER
GRUPO DE
ESTUDOS
DA RETINA
PORTUGAL

Setembro 2017

Coordenadores/ Revisores/ Autores:

Teresa Quintão, MD

Assistente Graduada de Oftalmologia na Santa Casa da Misericórdia de Lisboa
Instituto de Retina de Lisboa - IRL, Portugal

Helena Proença, MD

Assistente Hospitalar Graduada no Hospital de Santa Maria
CHLN, Lisboa

Susana Teixeira, MD

Assistente Hospitalar Graduada de Oftalmologia
no Hospital Prof. Dr. Fernando da Fonseca, Amadora
Hospital Cruz Vermelha, Lisboa, Portugal

José Henriques, MD

Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto, Lisboa
Instituto de Retina de Lisboa, Lisboa, Portugal

Patrocinado por:

GER - Grupo de Estudos da Retina, Portugal

www.ger-portugal.com

Com o apoio de:

Bayer Portugal, Lda.

www.bayer.pt

Este documento deve ser citado:

Quintão T, Proença H, Teixeira S, Henriques J, coordenadores.

25 Perguntas e respostas: Edema Macular Diabético.

Lisboa: Grupo de Estudos da Retina, Portugal. 2017

Data de publicação:

Setembro 2017

Copyright © 2017, GER - Grupo de Estudos da Retina.

All rights reserved .

Autores

Ana Fernandes-Fonseca, MD

*Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto, Lisboa
ALM/Oftalmolaser, Lisboa, Portugal*

Ângela Carneiro, MD, PhD

*Professora Associada com Agregação da Faculdade de Medicina
da Universidade do Porto
Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Oftalmologia
da Universidade do Porto, Portugal*

Angelina Meireles, MD

*Assistente Hospitalar Graduada Sénior de Oftalmologia
no Centro Hospitalar do Porto – HSA
Universidade do Porto - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Hospital CUF Porto, Portugal*

Belmira Beltrán, MD

*Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada
Hospital CUF Infante Santo Lisboa, Portugal*

Bernardete Pessoa, MD

*Assistente Hospitalar Graduada de Oftalmologia
no Hospital de Santo António – Centro Hospitalar e Universitário
do Porto - Secção de Retina Cirúrgica/Diabetes Ocular, Portugal*

Carla Teixeira, MD

*Assistente Hospitalar Graduada de Oftalmologia no Hospital Pedro Hispano,
Matosinhos, Portugal*

Carlos Marques Neves, MD, PhD, FEBO

*Professor Convidado de Oftalmologia
Director da Clínica Universitária de Oftalmologia & CECV
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Retina e Vítreo CHLN/Hospital de Santa Maria, Lisboa
Director Clínico ALM/Oftalmolaser, Lisboa, Portugal*

Cláudia Farinha, MD

*Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem
(AIBILI), Coimbra, Portugal*

Diogo Cabral, MD

*Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto, Lisboa
NOVA Medical School, Lisboa, Portugal*

Fernanda Vaz, MD

*Assistente Hospitalar Graduada de Oftalmologia no Departamento de Retina e
Vítreo, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Portugal*

Filipe Mira, MD

Centro Hospitalar Médio Tejo, Portugal

Filomena Pinto, MD

*Assistente Hospitalar Graduada de Oftalmologia no Serviço de Oftalmologia,
Departamento de Imagiologia e Onco-Oftalmologia do Centro Hospitalar
Lisboa Norte - Hospital de Santa Maria
Assistente Convidada da Faculdade de Medicina de Lisboa,
Universidade de Lisboa
Instituto de Retina de Lisboa – IRL, Lisboa, Portugal*

Filomena Silva, MD

Hospital Prof. Dr. Fernando da Fonseca, Amadora, Portugal

Isabel Pires, MD, PhD

*CRIO-CHUC - Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia
do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
AIBILI - Associação para Investigação Biomédica e Inovação em
Luz e Imagem, Coimbra
FMUC - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
IBILI - Instituto Biomédico de Investigação de Luz e Imagem, Coimbra, Portugal*

João Branco, MD

*Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia no Centro Hospitalar
Lisboa Central, EPE, Portugal*

João Chibante Pedro, MD

*Centro Hospitalar entre Douro e Vouga. Santa Maria da Feira
S. João da Madeira, Portugal*

João Figueira, MD, PhD

*Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra
AIBILI - Associação para Investigação Biomédica e Inovação
em Luz e Imagem, Coimbra, Portugal*

João Nascimento, MD

*Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia
no Hospital Beatriz Ângelo, Loures
Instituto de Retina de Lisboa – IRL, Lisboa, Portugal*

Joaquim Prates Canelas, MD

*Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia
no Hospital de Santa Maria - CHLN, Lisboa
Faculdade de Medicina de Lisboa, Portugal*

José Roque, MD

*Médico Oftalmologista – Grau de consultor
Instituto Português de Microcirurgia Ocular, Lisboa, Portugal*

Lilianne Duarte, MD

*Centro Hospitalar Entre o Douro e o Vouga, Portugal
Faculdade de Medicina e Odontologia da Universidade de Valência, Espanha
Hospital da Luz – Clínicas do Porto e Póvoa de Varzim, Portugal*

Luís Gonçalves, MD

Oftalmocenter – Guimarães, Portugal

Maria João Veludo, MD

*Médica Oftalmologista – Grau de consultor
Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal*

Maria da Luz Cachulo, MD

*Assistente Hospitalar Graduada de Oftalmologia no Centro Hospitalar
e Universitário de Coimbra, Portugal*

Maria Picoto, MD

*Departamento de Retina e Vítreo, Centro Hospitalar
de Lisboa Ocidental, Portugal*

Mário Guitana, MD

*Chefe de Serviço de Oftalmologia
Hospital da Cruz Vermelha, Lisboa, Portugal*

Marta Vila Franca, MD

Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto, Lisboa, Portugal

Miguel Amaro, MD

*Director Serviço de Oftalmologia do Hospital de Vila Franca
de Xira, Portugal*

Natália Ferreira, MD
Centro Hospitalar do Porto
Hospital de Santo António, Porto, Portugal

Neves Martins, MD
Retina Médica/Cirúrgica, Serviço HPT/HDF
Grupo Trofa Saúde, Portugal

Nuno Gomes, MD
Hospital de Braga, Portugal

Rita Flores, MD
Assistente Hospitalar Graduada no Centro
Hospitalar Lisboa Central, Portugal

Rufino Silva, MD, PhD, FEBO
Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Associação para a Investigação Biomédica e Inovação
em Luz e Imagem (AIBILI), Coimbra
Faculdade de Medicina. Instituto Biomédico da investigação
da Luz e Imagem (IBILI). Universidade de Coimbra, Portugal

Rui Costa Pereira, MD
Médico Oftalmologista – Grau de consultor
SAMS, Lisboa
Clínica Privada de Oftalmologia - CPO, Lisboa, Portugal

Sandra Barrão, MD
Assistente Hospitalar Graduada de Oftalmologia no Instituto
de Oftalmologia Dr. Gama Pinto, Lisboa, Portugal

Susana Penas, MD
Centro Hospitalar de S João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

Vanessa Lemos, MD
Assistente Hospitalar de Oftalmologia no
Hospital Beatriz Ângelo, Loures

Vítor M. Rosas, MD
Hospital de São João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

ÍNDICE

Autores	3
Prefácio	9
1 O que é o EMD? Anatomia e definição Carla Teixeira, Neves Martins	17
2 Qual a fisiopatologia do EMD? Vitor M Rosas, Nuno Gomes	19
3 Qual o papel da genética no EMD? Lilianne Duarte, João Branco	25
4 Qual a classificação do EMD? Ana Fernandes Fonseca, José Henriques	27
5 No EMD há diferenças entre a diabetes tipo 1 e a diabetes tipo 2? Natália Ferreira, Bernardete Pessoa	33
6 Qual o papel da retinografia no EMD? Isabel Pires, Luís Gonçalves	37
7 Qual a importância da angiografia fluoresceínica no EMD? José Roque, Rita Flores, Miguel Amaro	43
8 Qual a morfologia do OCT no EMD? Sandra Barrão, Susana Penas	47
9 Qual a importância do OCT angio no EMD? Cláudia Farinha, João Figueira, Rufino Silva	53
10 Qual o papel da coroideia no EMD? Lilianne Duarte, Marta Vila Franca, Diogo Cabral, João Nascimento	59
11 Qual a importância da Ecografia no EMD? Filomena Pinto, Maria da Luz Cachulo	63
12 Qual o papel do controlo sistémico no EMD? Maria da Luz Cachulo, Teresa Quintão	71

13 Qual o papel do laser no tratamento do EMD?	75
Joaquim Prates Canelas, José Henriques	
14 Qual o papel dos antiangiogénicos no tratamento do EMD?	79
Bernardete Pessoa, Ângela Carneiro	
15 Qual o papel dos corticóides no tratamento do EMD?	85
Susana Teixeira, Filomena Silva	
16 Qual o papel da vitrectomia no tratamento do EMD?	89
Vanessa Lemos, Angelina Meireles, João Nascimento	
17 Qual o papel da terapêutica combinada no tratamento do EMD?	95
Maria Picoto, Fernanda Vaz, Mário Guitana	
18 Como diagnosticar e tratar o EMD na grávida e na criança?	101
João Chibante Pedro	
19 Como tratar o EMD crónico?	105
Filipe Mira, Angelina Meireles, João Figueira	
20 Qual a influência da cirurgia de catarata no EMD?	111
Lilianne Duarte, Belmira Béltran	
21 Qual a inter-relação entre o glaucoma e o EMD?	117
Claúdia Farinha, Rufino Silva, Carlos Marques Neves	
22 Quais os ensaios clínicos mais relevantes no EMD?	121
Maria João Veludo, Maria da Luz Cachulo	
23 Será importante um algoritmo para tratar o EMD?	129
Rui Costa Pereira, Rita Flores, José Henriques, João Figueira	
24 Qual o impacto socio-económico do EMD?	135
José Henriques, Rufino Silva	
25 Quais as novas terapêuticas no EMD?	141
Susana Teixeira, Bernardete Pessoa	

PREFÁCIO

José Henriques, Rufino Silva, João Nascimento

Uma visão para o problema da Retinopatia Diabética e do Edema Macular Diabético

1 - CONSULTA - ACTO MÉDICO POR EXCELÊNCIA

O trabalho do médico oftalmologista nesta doença crónica, corresponde a um enorme desafio com impacto na vida e na saúde visual do doente e, ao mesmo tempo, com grande repercussão social.

O conhecimento, que ultrapassa em muito o simples dever de actualização científica, é o substrato da melhor gestão da doença e é o garante da melhor prática. Assim, o médico oftalmologista tem um papel primordial como gestor qualificado da doença. Assume-se, com o seu saber e com a sua acção, como o provedor do doente. Os melhores resultados obtêm-se com o doente informado e capacitado com a informação certa. Cabe ainda ao médico um papel de *coach* do doente motivando-o e reforçando as orientações para a melhor gestão da doença.

O oftalmologista faz o papel de decisor técnico qualificado de gestão de recursos. Abarcando a informação da história clínica e observação, avaliando os meios auxiliares de diagnóstico (que deverá saber solicitar, realizar e interpretar) e, em função da experiência acumulada e do conhecimento científico actualizado, propõe a/as decisões de gestão acerca da doença ocular. Segue-se depois a componente técnica da execução e a perícia com que intervém no doente. A forma atempada como o faz vai ditar os resultados.

Acresce ainda que o doente deverá tomar algumas decisões informadas que lhe são propostas e que cabe também ao médico, humanizando o diálogo, gerir este aspecto da relação de confiança médico-doente. Finalmente o médico deverá registar em plataforma informática o resultado da sua observação e decisão terapêutica partilhada.

O acto nobre da CONSULTA está aqui espelhado nesta gestão da relação entre o médico e o doente/família e a melhor optimização dos recursos disponíveis.

2 - CONSULTA - ACTO MÉDICO POR EXCELÊNCIA OU PRESSÃO DE PRODUÇÃO

Alguém não percebeu ainda que estas tarefas de gestão da doença e de contacto com o doente demoram um determinado tempo? Já alguém se deu conta

que esta actividade clínica é incompatível com consulta de contra-relógio que serve sobretudo para fazer números e assim, perpetuar um modelo de financiamento hospitalar inadequado e ultrapassado, centrado no número de actos praticados, perfeitamente incompatível com a gestão da doença crónica? Existe um contrassenso pedindo-se ao médico que, em cada vez menos tempo, decida sobre uma maior complexidade de meios e de recursos terapêuticos exponencialmente mais dispendiosos e com um grau de conhecimento científico mais complexo.

Alguém dá ao médico o direito de errar ao tomar decisões de gestão desadequadas porque não teve oportunidade/tempo de avaliar o doente devido a esta pressão da produção, de número de actos? Se a médio prazo se deve proceder a um reajuste e modificação do modelo de financiamento hospitalar que permita corrigir este “viés” é evidente é **urgente e imediato definir um número de doentes/consultas por período de consulta, de tratamentos e de cirurgias que permitam cuidar dos doentes com tempo para o doente**. Esse tempo deverá ser definido de acordo com as diferentes sub-especialidades e com o consenso e aval das entidades/associações científicas que representam os médicos. Tudo isto é mandatário se quisermos manter o nível de medicina de qualidade a que temos estado habituados.

3 - SERÁ QUE O DOENTE ESTÁ NO CENTRO DESTE PROCESSO?

Os percursos do doente que tanto se fala, se analisados, fazem-nos lembrar uma bola de bilhar. O doente anda, muitas vezes, entre a consulta e os exames complementares de diagnóstico, entre sub-especialidades e tratamentos realizados de forma fragmentada, quando poderiam ser realizados no mesmo dia da deslocação ao hospital. A chamada Consulta de Alta Resolução Diagnóstica e Terapêutica.

A CONSULTA DE ALTA RESOLUÇÃO DIAGNÓSTICA (CARD) ou DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA (CARDT) - permite prestar mais serviços no mesmo acto de consulta (na mesma deslocação ao hospital/serviço o doente tem vários contactos com o médico, realiza os MCDT's necessários para estudo e planeamento da terapêutica e a informação obtida é registada em suporte informático, é prestada a informação necessária à correcta obtenção do consentimento informado) melhorando a resposta ao doente que é dada atempadamente, diminuindo o erro clínico resultante do atraso no tratamento, muitas vezes irremediável, permite uma melhoria da qualidade com resultados em saúde, mais amenidades, *compliance* e satisfação do doente^{1,2}.

Aí sim, poderíamos falar de SERVIÇO CENTRADO NO DOENTE e de INOVAÇÃO DE PROCESSO. E não de serviços centrados no hospital ou na sua inadequada forma de financiamento.

4 - MODELO DE FINANCIAMENTO VIGENTE PERFEITAMENTE ULTRAPASSADO E DESADEQUADO À GESTÃO DA DOENÇA CRÓNICA.

A prestação segue a orientação implícita ou explícita do financiamento ou como o modelo de financiamento pode modelar a prestação^{1,2}.

O financiamento actual dos hospitais é feito, no geral, de forma horizontal, exceptuando-se alguns programas verticais bem definidos³. Por razões de promoção da acessibilidade, o sistema de financiamento hospitalar, tradicionalmente privilegia, em primeiro lugar, o financiamento da primeira consulta.

Ou seja, cada doente realiza a consulta de Oftalmologia geral, a Consulta de Diabetes Ocular, os MCDTs necessários, os vários tratamentos laser, as injeções intra-vítreas e as cirurgias mas, para efeitos de financiamento, só serão considerados as primeiras consultas e subsequentes e o número de actos cirúrgicos. (Eventualmente melhorará o preço da consulta se o hospital usar telemedicina ou adoptar soluções locais que contribuam para a melhoria dos tempos de resposta, tal como as primeiras consultas referenciadas pelos cuidados primários através do SIGA SNS, terão o seu preço majorado em 10%, no ano de 2017)³. Os actos cirúrgicos, quaisquer que sejam, (incluindo as injeções intra-vítreas de qualquer fármaco ou dispositivo) são contabilizados como cirurgias e pagos ao hospital ao preço do acto cirúrgico constante da portaria que anualmente define os preços, ajustada ao valor do índice *case-mix* desse hospital.

A nosso ver, isto corresponde a um modelo de financiamento perfeitamente ultrapassado e desadequado à gestão da doença crónica, aonde quanto menos actos se realizarem além das consultas, mais o hospital é beneficiado.

Impõem-se portanto, novas modalidades de financiamento baseadas na clínica com três vertentes: a) a classificação em níveis de gravidade da Retinopatia Diabética e que inclui também a existência de EMD; b) o financiamento de acordo com o nível de gravidade da doença e número de recursos alocado ao doente; c) o pagamento por preço justo compreensivo mas ajustado ao risco (gravidade do caso clínico).

5 - É NECESSÁRIO UM NOVO MODELO DE FINANCIAMENTO DOS HOSPITAIS

A definição do modelo de financiamento “pagamento por preço compreensivo

ajustado pela gravidade clínica e complexidade do acto^{1,2} engloba, num período especificado, o diagnóstico e tratamento da Retinopatia Diabética: Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica oftalmológica (MCDTs) de acordo com a existência de Retinopatia Diabética activa ou não, com o estadio /grau de gravidade da RD, a necessidade de terapêutica laser ou de terapêutica combinada ou cirúrgica, e as intercorrências oftalmológicas que possam surgir no decurso do respectivo tratamento e passíveis de serem corrigidas nas Unidades de Diagnóstico e Tratamento Integrado da RD a criar.

O pagamento dos prestadores de cuidados de saúde por preço compreensivo é uma modalidade inovadora de financiamento e tem sido visto como um bom exemplo de gestão por parte de outros países, pois abandona o «pagamento por acto», causa de desperdício de recursos e incentivo à multiplicação de actos médicos, eventualmente desnecessários⁴.

Seria uma boa modalidade de financiamento, com implicações directas no processo clínico e no percurso do doente, efectué-lo através de um programa de financiamento específico integrado no Programa de Financiamento de Gestão de Doença Crónica do SNS³.

6 - É NECESSÁRIO UM NOVO MODELO DE PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS DE SAÚDE DOS HOSPITAIS

A ACSS contratualizaria com cada hospital, um valor a atribuir por doente, por cada ano/5 anos¹ de acordo com a gravidade/estadio da doença e para um número de doentes esperados, em função da população servida pelo hospital e dos dados epidemiológicos conhecidos, corrigidos nos anos seguintes, se necessário.

O Hospital responderia, na medida das suas possibilidades, adaptando-se às novas condições de procura/contratualização. Deveria adaptar a sua estrutura (salas de consulta, equipamentos, períodos de consulta, MCDTs e cirurgias) e recursos humanos (médicos com experiência em Retina e RD, aptos a fazer terapêutica laser, se necessário; técnicos ortoptistas treinados e administrativos integrados e motivados). A capacidade de resposta do SNS deverá ser maximizada com programa de incentivo à realização de resposta no âmbito do SNS (semelhança do que está determinado para a actividade cirúrgica)⁵. Caso não consiga responder, o doente entrará numa modalidade de tipo SIGIC e o hospital de origem pagará ao hospital/centro de excelência efector da resposta⁵.

A solução proposta tem em atenção aspectos de melhoria de eficácia e eficiência, promovendo uma redução do número de cuidados e redução dos cuidados

¹ Entende-se que no EMD será importante planear a 5 anos, de acordo com dados do DRCCR.net protocolo I⁶

mais diferenciados, dado que tratará o doente nas fases iniciais da doença.

Induzirá, ao mesmo tempo, uma melhoria dos cuidados com a participação do doente e sua família, um aumento da *compliance* motivando o doente para o tratamento porque este se realiza mais próximo da sua residência. Pela resposta de proximidade permite ainda reduzir custos com transporte e com acompanhantes.

A experiência de equipas treinadas na gestão da doença (**há um número mínimo de intervenções anuais que a equipa deverá praticar para que esta possa ser considerada eficiente e segura**) permite que o tratamento realizado não seja de prática de medicina defensiva nem se usem excessivamente ou desnecessariamente medicamentos novos (anti-VEGF's) de custo elevado e, todo o esforço seja o mais eficaz possível. Por esta mesma razão, a segurança dos doentes e os resultados são objectivamente melhorados Estes poderão ser objectivados com melhoria dos indicadores de monitorização.

De um modo geral, diminuámos enormemente os custos com a cegueira: custos contabilizáveis e custos sociais.

7 - CONSIDERANDOS GERAIS SOBRE A PORTARIA 20/2014 DE 29 JAN E VALORIZAÇÃO DO TRATAMENTO LASER DA RETINA E INJECCÕES INTRA-VÍTREAS:

“Diz-me como pagas e eu direi como o serviço será prestado”. A desvalorização de um acto médico pela vertente do seu valor monetário tem implicações que não são sempre de redução dos custos.

Um *case study*: o tratamento laser da RD foi considerado pela ACSS,IP como um tratamento que teria um valor inicialmente a rondar os 100€, posteriormente na ordem dos 35€ e, actualmente 31,1€, (fruto da ponderação do número de tratamento na vida útil de um equipamento, consumíveis, número de procedimentos por hora de trabalho médico e de enfermagem, manutenção do mesmo, etc.)².

Ou seja, as várias portarias que anualmente definem o preço dos MCDTs e valor do Índice *case-mix*, há mais de 15 anos desvalorizaram um tratamento que exige alta diferenciação técnica de execução, tempo para planeamento e execução, curva de aprendizagem demorada, rigor e esforço, ponderação e execução meticulosa mas resultados excelentes e a baixo custo, mesmo que valorizado, como dantes, a 100€ por procedimento. Acresce ainda que o hospital só recebe uma consulta (ao preço do seu nível de diferenciação) que pode chegar a ser 37,2€/consulta, ligeiramente acima do preço actual do laser.

² Cód 70465 Laser fototérmico monocromático, incluindo tratamento da área macular: díodo de micropulsos ou equivalente (por sessão, ao biomicroscópio) (unilateral) 35,70€ ou Cód. 70464 Laser fototérmico KTP (por sessão, ao biomicroscópio) (unilateral) 31,10€

³Cod. 70710 Injecção intraocular de antiangiogénico ou outros (acresce custo do produto) 50,02€.

Por isso, o laser na RD, passou a ser um procedimento de segunda opção. As administrações não têm interesse no procedimento e deixaram de investir em equipamentos laser ou nos novos laser. Por sua vez, o médico não é bem visto a investir num tratamento desvalorizado. Resultado: passou-se a usar cada vez mais os anti-VEGF que são de facto valorizados ao preço de uma cirurgia. E aquilo que custava entre 100€ (que poderia eventualmente ser repetido 2 a 3x) e que, em muitos casos, resolvia o problema para a vida toda do doente, foi substituído por um procedimento que custa em média ao hospital 1495,01€, e tem que se repetir várias vezes e ao longo dos anos. Mais ainda, hoje começam a rarear os médicos oftalmologistas com competências técnicas para realizar o laser e mais facilmente a opção passa por colocar a indicação para que se proceda a uma injeção intra-vítrea.

Mas ainda não acabámos a narrativa. Como as injeções na mesma portaria têm o valor de 50,02€³, (intervenção médica e “*facilities* do hospital”), não será de admirar que, daqui a algum tempo, (quando deixar de ser paga como o é actualmente, como uma cirurgia, ao valor médio de 1495,1€, uma forma enviesada por incluir o preço do fármaco) as administrações hospitalares achem que este tratamento também não tem valor e queiram impedir os médicos de o realizarem. Assim, passar-se-á a pagar unicamente o custo do fármaco das injeções intra-vitreas e a valorizar somente a inovação farmacológica e todo o *know how* médico deixará de ter qualquer valor.

8 - É UM ERRO GROSSEIRO DE GESTÃO NÃO VALORIZAR AQUILO QUE TEM VALOR

É um erro grosseiro de gestão não valorizar aquilo que tem valor. E o valor está na diferenciação e na sub-especialização necessárias para realizar alguns procedimentos, nomeadamente a terapêutica laser da Retinopatia Diabética. Está também valor no planeamento das injeções intra-vitreas e na parte técnica do acto médico, como procedimento com mais valia incorporada.

A consulta geral é diferente de uma técnica específica ou um tratamento laser que, para ser bem realizado obriga a um investimento numa sub-especialização durante a vida clínica. Esta situação tem como consequência o desinvestimento na diferenciação técnica por parte dos médicos. Mas, sobretudo o desinvestimento por parte da gestão local das instituições, pois é mais favorável para a instituição fazer consulta de primeira vez, do que realizar um tratamento laser a um doente diabético.

Com laser a 100€ por procedimento, em vez de 31,1€ actuais, de acordo com a portaria, pode-se alavancar e valorizar um tratamento que, fruto da sua desvalorização injustificada, está a ser secundarizado com consequências nefastas em termos de eficiência e resultados.

9 - O DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE GESTÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA (PLATAFORMA DE TI) PERMITE TER NOÇÃO CORRECTA DOS CUSTOS

O desenvolvimento do sistema de informação de gestão da Retinopatia Diabética (plataforma de TI), no âmbito da implementação do modelo de gestão integrada da doença, permite acompanhar os resultados e monitorizar a qualidade dos cuidados prestados. Permite ainda, fornecer informação sobre todos os aspectos relevantes relacionados com os tratamentos e, com a evolução da doença, com a auditoria em tempo real, constituindo-se, assim, como o instrumento essencial para a aplicação do preço compreensivo ajustado à gravidade clínica e complexidade do acto.

Por outro lado, será mandatário para os centros de diagnóstico e tratamento fazer o registo no “sistema de informação”. Deverão ser registados os actos e procedimentos clinicamente relevantes, medicamentos e exames realizados ou aplicados a cada doente. Isto permite garantir a monitorização, acompanhamento e avaliação dos resultados dessas actividades e os respectivos custos. Estes serão de imediato evidentes na aplicação informática.

10 - OS SISTEMAS DE INFORMAÇÃO DEVERÃO ESTAR AO SERVIÇO DA CLÍNICA E NÃO O CONTRÁRIO

Por isso os sistemas de informação deverão estar ao serviço da clínica e não o contrário. Deverão responder às necessidades do registo clínico, ser *user friendly*, permitir a escrita/introdução de dados rápida, preferencialmente seleccionando frases/expressões/descrições já escritas, introduzir números seleccionando artefactos gráficos, ajudar à escrita, permitir visualizar imagens de forma célere e fácil, ser interoperáveis com sistemas congéneres, comunicando com campos equivalentes do registo clínico, visualização de gráficos frequentes e com relevância clínica para ajuda à decisão, visualização do histórico de AV, PIO, espessura central da mácula, por ex. ou de outros dados estatísticos com relevância clínica. Além disso deverão disponibilizar ferramentas de apoio à decisão, tabelas de uso habitual apresentadas de forma automática quando se escreve num determinado campo do registo clínico. A comunicação das imagens à distância deverá ser possível e em tempo real. A ligação entre médicos da MGF e o Oftalmologista e entre os diferentes intervenientes do rastreio e centros de leitura e de diagnóstico e tratamento deverá estar assegurada bem como a prescrição electrónica. A estatística de actos realizados e seus custos permite facilmente o controlo de gestão.

Assim, teríamos um verdadeiro sistema de informação que ajuda o médico, poupa tempo, disponibiliza o tempo necessário para a relação médico-doente. E

deixaríamos de ter aquilo que existe em muitos hospitais: processadores de texto que registam digitalmente aquilo que o médico, no pouco tempo que tem para a consulta, consegue escrever e desesperar.

CONCLUSÃO

Estas são algumas orientações que consideramos inovação de processo e como tal, se implementadas, trarão ganhos em saúde muito significativos. principalmente por se intervir precocemente. Por outro lado, devido aos aspectos inovadores do processo, mas particularmente do financiamento, trarão elevados ganhos de eficiência no médio longo/prazo, embora possam parecer o contrário. Isto é devido ao facto de se valorizarem os actos médicos, de forma ajustada à complexidade dos mesmos. E de se valorizarem os actos médicos que trazem valor ao processo e ao doente e, por conseguinte, à comunidade.

Referências

1. Henriques J. Nota do editor - O sistema de financiamento da saúde – uma visão micro a partir do terreno da prática clínica (parte I). *Oftalmologia*. 2011;35(4-Outubro-Dezembro):VII-VIII.
2. Henriques J. Nota do editor – O sistema de financiamento da saúde – uma visão micro a partir do terreno da prática clínica (parte II). *Oftalmologia*. 2012;36(1– Jan-Mar):VII-VIII.
3. Termos de Referência para contratualização de cuidados de saúde no SNS para 2017. Lisboa; 2016.
4. Coelho A, Diniz A, Hartz Z, Dussault G. Gestão integrada da doença renal crónica: análise de uma política inovadora em Portugal. *Rev Port Sau Pub*. 2014;32(1):69-79.
5. Regulamentação do SIGA SNS na parte que concerne ao acesso aos cuidados de saúde no SNS; 2017.
6. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015;122(2):375-81. doi:10.1016/j.ophtha.2014.08.047.

1

O que é o EMD? Anatomia e definição

Carla Teixeira, Neves Martins

O edema macular diabético (EMD) é a causa mais frequente de diminuição de visão em doentes com retinopatia diabética. É mais comum em doentes com diabetes tipo 2, mas pode ocorrer também em doentes com diabetes tipo 1.

Classicamente, o EMD era detetado na fundoscopia na lâmpada de fenda. Atualmente, após o aparecimento da Tomografia de Coerência Óptica (OCT), um exame auxiliar muito sensível que deteta e quantifica o EMD, este paradigma está a mudar: a tomografia é o exame chave para a deteção e tratamento do EMD na prática clínica e nos ensaios clínicos (a análise da espessura macular apresenta um mapa com nove campos (Figura 1): um central medindo 1 mm de diâmetro e 4 campos em cada um dos anéis concêntricos com diâmetros de 3 e 6 mm)¹. A angiografia fluoresceínica (AF) é, também, um exame imagiológico importante no estudo dos doentes com EMD, pois deteta difusão microvascular de contraste (focal ou difusa) e áreas de isquemia.

O estudo ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)^{2,3} foi a base para a classificação do EMD clinicamente significativo (CSDME) e não clinicamente significativo, tendo em conta a localização e a extensão do espessamento da retina

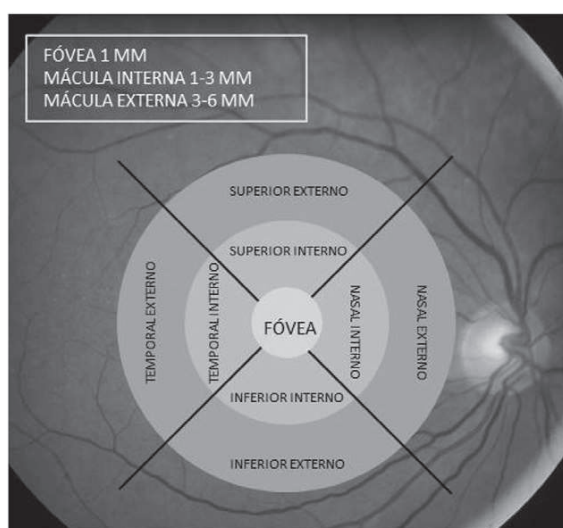


Fig. 1 | Subdivisão macular no programa Fast Macula (Journal of Clinical Ophthalmology and Research).

ou dos exsudados duros. O EMD clinicamente significativo define-se como:

1. espessamento da retina até 500 μm da fóvea (Figura 2A),
2. exsudados duros até 500 μm da fóvea, se associados a espessamento da retina adjacente (Figura 2B),
3. zona ou zonas de espessamento da retina com 1 disco de diâmetro (DD) ou maior em qualquer local, até 1 DD da fóvea (Figura 2C).

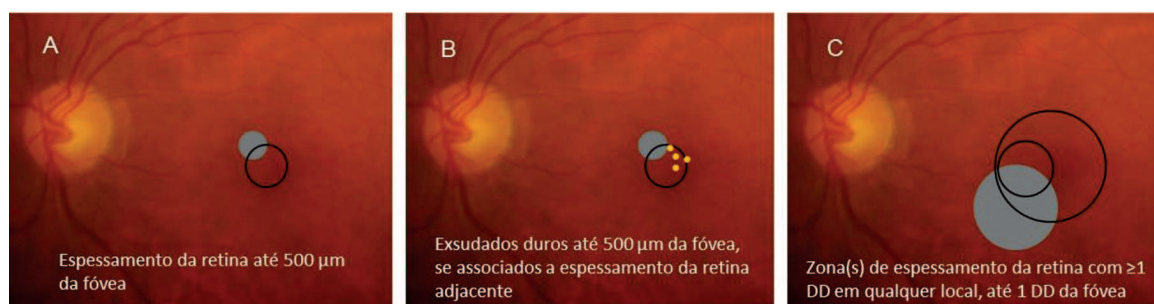


Fig. 2 | Edema macular clinicamente significativo de acordo com Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS).

Esta classificação, baseada na fundoscopia, tornou-se obsoleta com o advento da tomografia que mostra, claramente, a área de espessamento da retina, permite distinguir um edema difuso de um cistóide, mostrar fluido subretiniano, identificar a tracção como causa de persistência do edema e dar-nos uma informação do estado da elipsóide, com implicação no tratamento e prognóstico. Atualmente, a característica mais importante do EMD é se envolve ou não a fóvea (CIDME) com espessamento no campo de 1mm central de, pelo menos, 2 desvios-padrão para além da espessura média normal.

A definição e classificação do EMD estão a mudar com as avaliações multimodais que temos ao nosso dispor no contexto atual.

CSDME – clinical significant diabetic macular edema; CIDME – center involving diabetic macular edema

Referências

1. 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: 1330-7.
2. American Academy of Ophthalmology Retina Panel: Preferred Practice Pattern Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, American Academy of Ophthalmology, 2008.
3. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Arch Ophthalmol. 1985; 103: 1796-1806.

2

Qual a fisiopatologia do EMD?

Vitor M. Rosas, Nuno Gomes

A fisiopatologia da Retinopatia Diabética (RD) e do Edema Macular Diabético (EMD) é complexa, multifactorial e tem pormenores ainda não esclarecidos.

A retinopatia diabética é uma doença dos pequenos vasos. É uma doença microvascular que afecta essencialmente os capilares da retina. Estes capilares têm na sua estrutura três elementos fundamentais para a manutenção do seu equilíbrio funcional: membrana basal, pericitos e células endoteliais¹.

As alterações histológicas mais precoces no desenvolvimento da RD são o espessamento da membrana basal, a apoptose de pericitos e a apoptose de células endoteliais.

A perda de pericitos contribui para a hiper-perfusão capilar nas fases iniciais por perda da auto-regulação, para a ruptura da barreira hemato-retiniana interna, para o aparecimento de dilatações capilares, formação de microaneurismas, oclusão de capilares, isquemia da retina e aumento da permeabilidade vascular.

A apoptose das células endoteliais origina a formação de capilares acelulares que facilmente ocluem e provocam isquemia. A disfunção endotelial também contribui para a ruptura da barreira hemato-retiniana (BHR) interna.

Contributo central do VEGF (vascular endothelial growth factor) no processo fisiopatológico - É muito provável que o VEGF tenha um papel importante não só nas fases tardias da RD como indutor da neovascularização da retina, mas também nas fases mais precoces quando existe hiperpermeabilidade vascular e início da isquemia. O aumento significativo do VEGF contribui para as alterações mais precoces da RD: ruptura da BHR interna, hiperpermeabilidade vascular e leucostase (adesão e agregação de leucócitos à parede vascular endotelial)².

Contributo da leucostase/inflamação - A leucostase é um fenómeno pro-inflamatório e contribui de forma decisiva para a apoptose celular e para a oclusão capilar. Está associada à produção de ICAM I e V (*Inter Cellular Adhesion Molecules*). A inflamação parece ter também um papel importante na patogénese do EMD³.

A perda de pericitos e de células endoteliais contribuem em conjunto para o aparecimento de oclusões e dilatações capilares, para a ruptura da BHR interna,

para o aumento de VEGF e para a leucostase induzida pelo ICAM I (figura 1). Na origem de toda esta série de acontecimentos está a hiperglicemia crónica e sustentada.

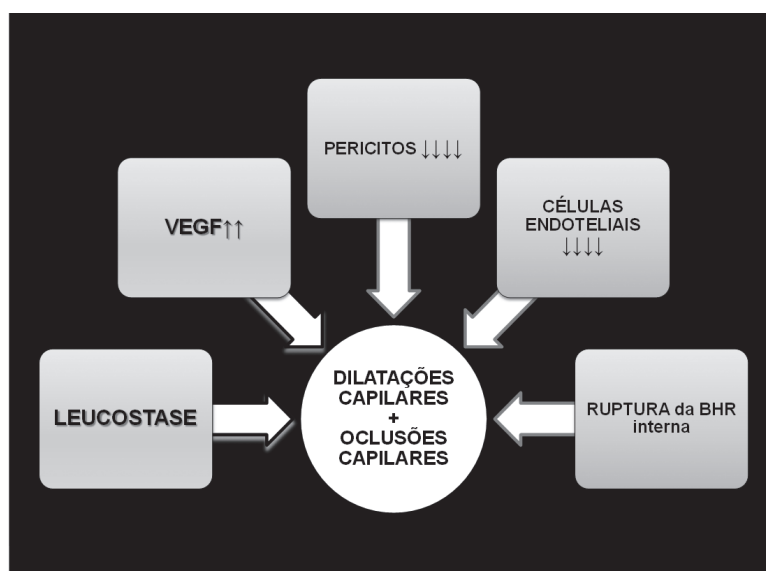


Fig. 1 | Consequências da hiperglicemia crónica e sustentada.

A hiperglicemia induz a activação de várias vias metabólicas, sendo a principal a via da glicosilação não enzimática ou via dos Advanced Glycation End-products (AGE's).

É a presença de AGE's elevados nas células dos capilares da retina que induz uma série de perturbações metabólicas que levam ao espessamento da membrana basal, à apoptose de pericitos e células endoteliais, aumento significativo do VEGF e à leucostase. Este é considerado, sem dúvida, o mecanismo mais importante para o desenvolvimento das lesões vasculares da RD⁴. Os AGE's elevados também contribuem para o aumento dos níveis circulantes de factores vasoactivos: VEGF, PKC (proteína quinase C), angiotensina II, histamina, e PDGF (*platelet derived growth factor*). Há uma inter-relação entre os vários factores vasoactivos. Todos contribuem para a hiperpermeabilidade vascular, vasoconstrição, oclusão capilar e isquemia com consequente *up-regulation* do VEGF (figura 2).

Acção de homeostase no microambiente retiniano do PEDF - O *Pigment Epithelium Derived Factor* (PEDF) é um factor vasoactivo com acção anti-angiogénica: inibe a angiogénese e contribui para a redução do VEGF; contribui para o trofismo da neuro-retina e dos fotorreceptores. Existe em condições normais na cavidade vítrea. O vítreo dos doentes com retinopatia diabética tem níveis elevados de VEGF e níveis baixos de PEDF^{5,6}.

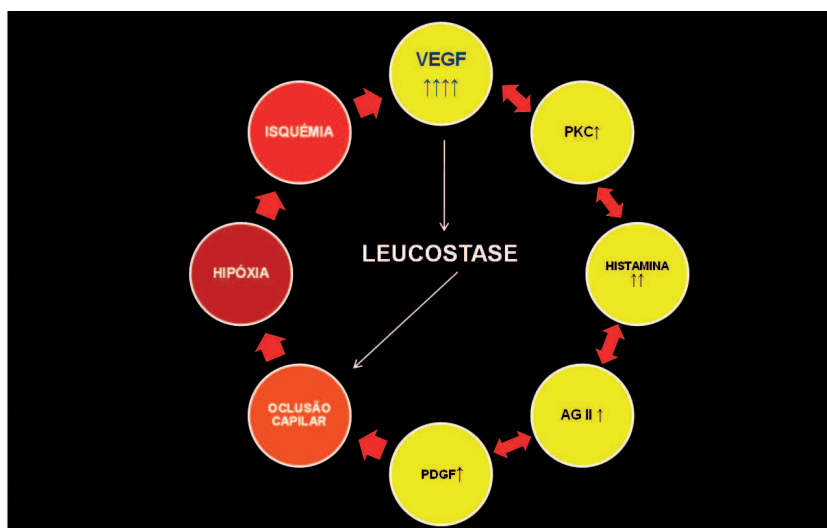


Fig. 2 | Inter-relação entre os vários factores vasoactivos.

Up-regulation do VEGF - A leucostase, as oclusões capilares, a hipóxia e a isquemia originam um aumento progressivo e constante dos níveis de VEGF. Existe um “circuito fechado” centrado no VEGF, que contribui em última instância para o seu próprio aumento – esta é a definição de *up-regulation* do VEGF (figura 3). O VEGF é o principal estimulador da angiogénese e contribui para a hiperpermeabilidade vascular.

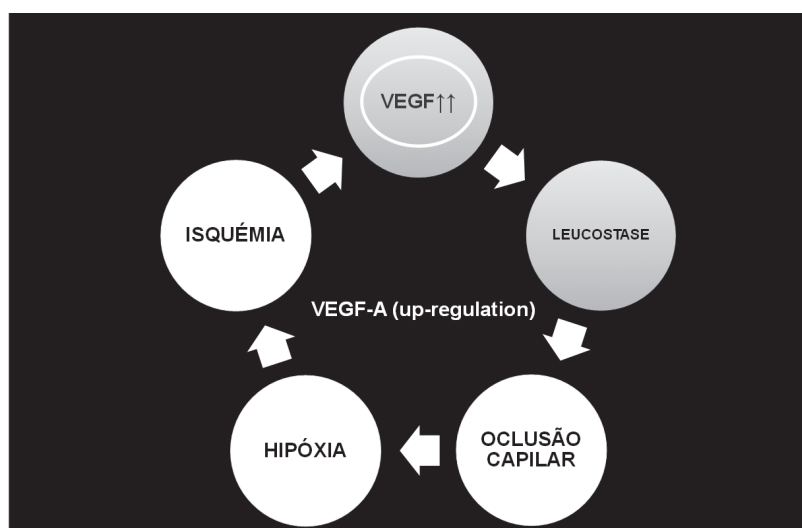


Fig. 3 | Up-regulation do VEGF.

A **proteína quinase C (PKC)** também é activada pelos AGE's. Aumenta a permeabilidade vascular e provoca vasoconstrição e hipóxia, essencialmente por estímulo das endotelinas. Por via indirecta também contribui para o aumento do VEGF.

A angiotensina II e o SRA (Sistema renina angiotensina) - A angiotensina II também contribui para a vasoconstrição e aumento da permeabilidade vascular. O vítreo dos doentes diabéticos tem níveis elevados de angiotensina II e de VEGF. Existe uma correlação significativa entre os dois factores vasoactivos.

A interferência de factores hemorreológicos - É fundamental para a compreensão da patogénese da RD e do EMC não esquecer a interferência de factores hemorreológicos, nomeadamente o aumento da viscosidade sanguínea, a tendência para a agregação plaquetária e a diminuição da deformabilidade eritrocitária. Na presença de um endotélio vascular modificado, estas alterações favorecem os fenómenos de oclusão microvascular.

O papel da interface vítreo-retiniana deve igualmente ser equacionado. O edema macular difuso surge 3 a 4 vezes menos nos doentes diabéticos com descolamento posterior do vítreo (DPV) completo, quando comparados com outros igualmente diabéticos mas com vítreo íntegro.

A RD é uma doença neuro-vascular - É também importante não esquecer que a retina é um tecido nervoso vascularizado. Não é uma rede vascular sem suporte. A alteração precoce dos potenciais oscilatórios do electrorretinograma dos doentes diabéticos suporta este conceito. Também existem alterações precoces das células gliais.

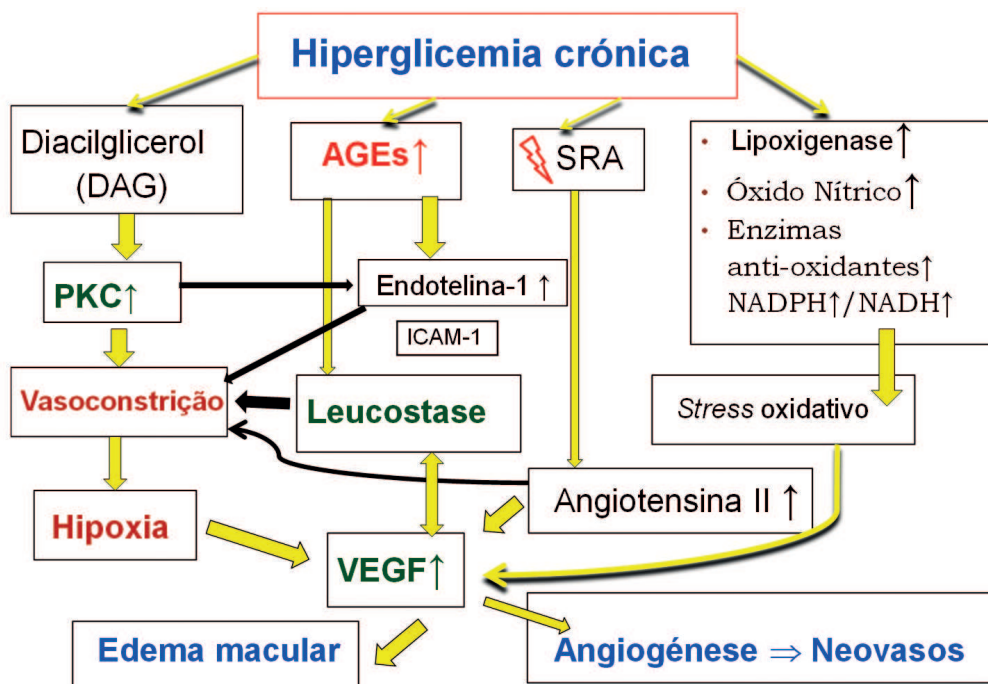


Fig. 4 | Fisiopatologia da RD e do EMD.

Em resumo a fisiopatologia da RD e do EMD é sem dúvida complexa, multifactorial e tem pormenores não esclarecidos (figura 4). Não é, contudo, um labirinto de reacções incompreensível.

Referências

1. Curtis TM, Gardiner TA, Stitt AW. Microvascular lesions of diabetic retinopathy: clues towards understanding pathogenesis. *Eye*. July 2009;23:1496-1508.
2. Bhagat N, Grigorian RA., Tutela A, Zarbin MA. Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. *Survey of Ophthalmology*. January-February 2009;54(1):1-32.
3. Jousseaume AM, Poulaki V, Minh LL, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J*. 2004 Sep;18(12):1450-2. Epub 2004 Jul 1
4. Peppas M, Uribarri J, Vlassara H. Glucose, Advanced Glycation End Products, and Diabetes Complications: What Is New and What Works. *Clinical Diabetes*. October 2003, 21(4), 186-187.
5. Ogata N, Tombran-Tink J, Jo N, Mrazek D, Matsumura M. Up-regulation of pigment epithelium-derived factor after laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol*. 2001 Sep;132(3):427-9.
6. Tombran-Tink J, Barnstable CJ. PEDF: a multifaceted neurotrophic factor. *Nat Rev Neurosci*. 2003 Aug;4(8):628-36.



3

Qual o papel da genética no EMD?

Lilianne Duarte, João Branco

Sabe-se que o desenvolvimento do edema macular diabético está associado a vários fatores oculares e sistémicos bem conhecidos. O papel da genética no risco tem vindo a ser pesquisado por alguns autores. Alguns estudos têm demonstrado uma maior propensão na raça negra e hispânicos ao desenvolvimento do edema macular, quando eliminados os outros fatores de risco¹⁻³. Essa predisposição poderá ser justificada por características genéticas específicas.

Estudos clínicos analisando padrões de retinopatia diabética e o *turnover* dos microaneurismas identificaram pelo menos três tipos de padrões de retinopatia diabética com riscos diferentes para a progressão para doença avançada, isquémica e edema macular, o que sugere poder haver um padrão genético envolvido⁴⁻⁷.

Alguns polimorfismos genéticos podem levar a uma maior probabilidade genética, como fator não modificável, de desenvolver edema macular na diabetes. Foi associado um maior risco em doentes apresentando o polimorfismo C-634G do VEGF envolvido nas alterações de permeabilidade vascular, bem como do polimorfismo do gene da enzima oxido-nítrico-endotelial-sintase levando a uma alteração da expressão da enzima com afetação da barreira hematorretiniana^{8,9}.

Apesar de não haver muitos estudos de larga escala de genoma (GWAS: genome-wide association studies) para associação à diabetes, a maior parte da informação que se tem a nível genético está diretamente relacionada com a diabetes como doença sistémica e seus subtipos, nomeadamente tipo 1 e 2. Cerca de 60 *loci* foram identificados na diabetes tipo 2^{10,11}.

Numa revisão aos estudos publicados sobre a genética na retinopatia diabética, verificou-se que aumentava a probabilidade de hereditariedade em função da maior severidade da doença¹².

Hernandez *et al.*, num estudo piloto identificaram, por análise proteómica do vítreo, quatro proteínas particularmente alteradas comparativamente ao grupo controlo: hemopexina, beta cristalina S, clusterina e transtiretina, onde a primeira estava muito elevada e as outras diminuídas¹³.

O edema macular diabético resulta de uma multiplicidade de fatores, vários deles controláveis como o controle metabólico, hipertensão arterial, alimentação e obesidade, mas alguns determinantes genéticos podem aumentar o risco ou propensão para o seu desenvolvimento. Provavelmente mutações e polimorfismos nos genes dos fatores envolvidos no processo da patogénese do próprio

edema macular podem condicionar esse mesmo processo.

Vários estudos estão a ser feitos na tentativa de identificar biomarcadores da retinopatia diabética e edema macular, mas atualmente ainda não há dados concretos.

Referências

1. Emanuele N, Moritz T, Klein R, et al. Ethnicity, race, and clinically significant macular edema in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;86(2):104-110. doi:10.1016/j.diabres.2009.08.001.
2. Yin Wong T, Klein R, Amirul Islam F, et al. Diabetic Retinopathy in a Multi-ethnic Cohort in the United States. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2246042/pdf/nihms39850.pdf>. Accessed July 16, 2017.
3. R. Varma, R. Klein, S.K. West, M. Torres, B. Klein, B. Munoz, S. Azen SM. Are Latinos at Greater Risk for Diabetic Retinopathy Than Whites? Pooled Findings From 3 Population-based Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(13):1164.
4. Nunes S, Ribeiro L, Lobo C, Cunha-Vaz J. Three Different Phenotypes of Mild Non-proliferative Diabetic Retinopathy With Different Risks for Development of Clinically Significant Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(7):4595. doi:10.1167/iops.13-11895.
5. Nunes S, Pires I, Rosa A, Duarte L, Bernardes R, Cunha-Vaz J. Microaneurysm turnover is a biomarker for diabetic retinopathy progression to clinically significant macular edema: Findings for type 2 diabetics with nonproliferative retinopathy. *Ophthalmologica.* 2009;223(5):292-297.
6. Simões MJ, Lobo C, Egas C, et al. Genetic Variants in ICAM1, PPARGC1A and MTHFR Are Potentially Associated with Different Phenotypes of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmologica.* 2014;232(3):156-162. doi:10.1159/000365229.
7. Cunha-Vaz J, Ribeiro L, Lobo C. Phenotypes and biomarkers of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2014;41:90-111. doi:10.1016/j.preteyeres.2014.03.003.
8. Awata T, Kurihara S, Takata N, et al. Functional VEGF C-634G polymorphism is associated with development of diabetic macular edema and correlated with macular retinal thickness in type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;333(3):679-85. doi:10.1016/j.bbrc.2005.05.167.
9. Nunes S, Ribeiro L, Lobo C, Cunha-Vaz J. Three different phenotypes of mild nonproliferative diabetic retinopathy with different risks for development of clinically significant macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(7):4595-604. doi:10.1167/iops.13-11895.
10. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2012;44(9):981-90. doi:10.1038/ng.2383.
11. Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J. Five years of GWAS discovery. *Am J Hum Genet.* 2012;90(1):7-24. doi:10.1016/j.ajhg.2011.11.029.
12. Kuo JZ, Wong TY, Rotter JI. Challenges in elucidating the genetics of diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(1):96-107. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.5024.
13. Hernández C, García-Ramírez M, Colomé N, et al. New pathogenic candidates for diabetic macular edema detected by proteomic analysis. *Diabetes Care.* 2010;33(7):e92. doi:10.2337/dc10-0232.

4

Qual a classificação do EMD?

Ana Fernandes-Fonseca, José Henriques

O edema macular diabético (EMD) é uma das principais causas de perda de visão no doente diabético¹. É definido como um espessamento retiniano, sendo classicamente melhor observável por oftalmoscopia tridimensional sob midríase usando o biomicroscópio ou retinografias estereoscópicas. Nas últimas décadas, o OCT passou a ser o método padrão para detetar a existência de EMD, uma vez que permite não só quantificá-lo (espessura central da mácula, volume macular) como também avaliar a existência de alterações estruturais associadas. Ao longo dos anos têm surgido diferentes classificações.

O EMD pode-se classificar em focal e difuso², com base nos achados clínicos da oftalmoscopia e da angiografia fluoresceínica³⁻⁸. O edema focal (figura 1) é causado por difusão focal a partir dos microaneurismas e é definido como

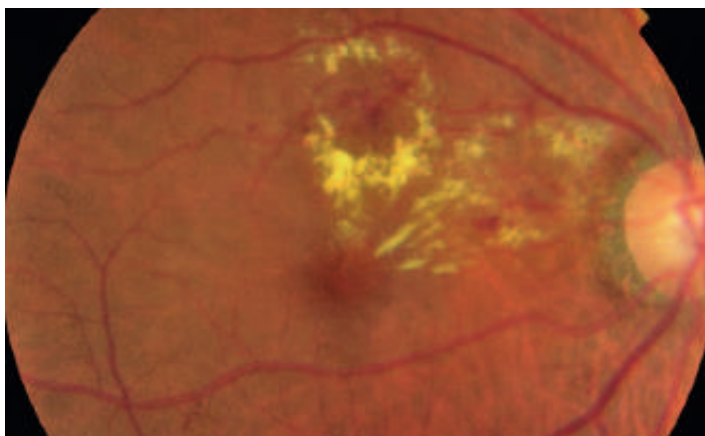


Fig. 1 | O EMD focal é definido como um agregado de microaneurismas rodeados por anel circinado de exsudados duros.

um agregado de microaneurismas rodeados por anel circinado de exsudados duros. O edema difuso (figura 2) é causado por quebra generalizada na barreira hematorretiniana interna, sendo a difusão proveniente dos microaneurismas, dos capilares e arteríolas retinianos, não se encontrando geralmente exsudados duros neste tipo de edema e, quando se encontram, têm um carácter difuso



Fig. 2 O EMD difuso não apresenta geralmente exsudados duros e, quando os apresenta, têm um carácter difuso envolvendo a área foveal.

envolvendo a área foveal⁵. Associa-se frequentemente a edema macular cistóide (EMC)⁴. Esta classificação, baseada na difusão de contraste na angiografia, tem sido parcialmente abandonada, uma vez que se verificou que os termos focal e difuso eram pouco precisos⁸. Contudo, continua a ser usada na prática clínica, ajudando a orientar para algumas opções terapêuticas específicas⁴.

O ETDRS⁹ introduziu o conceito de edema macular clinicamente significativo (EMCS) como sendo “(a) espessamento retiniano a 500 μm ou menos do centro da mácula, (b) presença de exsudados duros a 500 μm ou menos do centro da mácula associados a espessamento da retina adjacente, ou (c) presença de zona de espessamento retiniano com pelo menos uma área de disco localizada a um diâmetro de disco ou menos do centro da mácula”.

Alguns autores^{4,10-13} basearam-se nos achados do OCT para a classificação do EMD, tendo-lhe sido associados diferentes padrões morfológicos como espessamento retiniano difuso ou esponjiforme (figura 3), EMC (figura 4) e descolamento seroso da neurorretina (figura 3), isolado ou associado aos padrões anteriores. A classificação do EMD baseada no OCT tem ainda em conta a existência ou não de síndrome de tração vitreomacular e descolamento tracional da retina, padrões esses que podem coexistir.

Mais recentemente, o Global Diabetic Retinopathy Project Group (GDRPG) propôs a seguinte classificação clínica^{15,16}, com base no grau de edema macular avaliado na oftalmoscopia sob midríase, tendo em consideração que os exsudados duros são um sinal de edema macular relativamente recente ou já em fase de reabsorção:

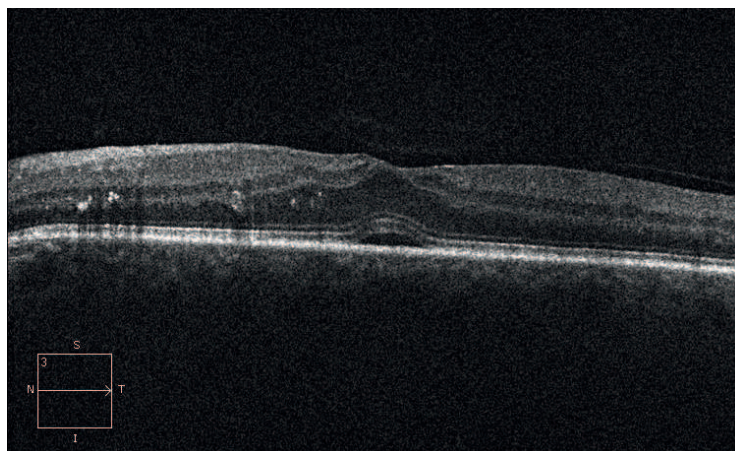


Fig. 3 | EMD, apresentando associação de descolamento seroso da neuroretina e difuso ou esponjiforme.

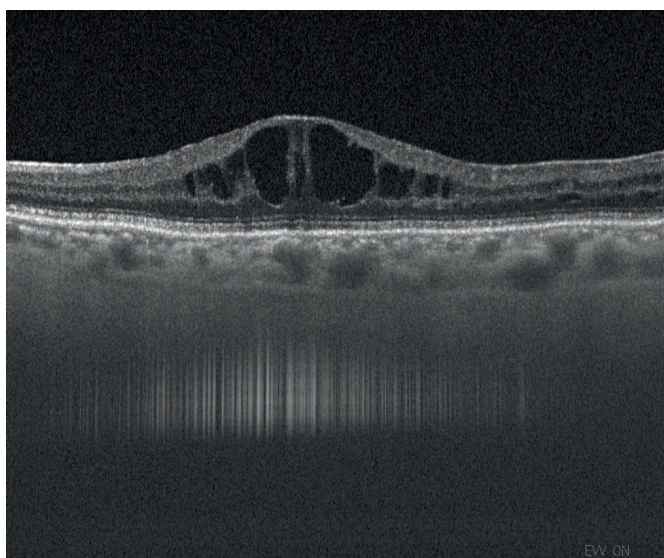


Fig. 4 | EMC.

- EMD aparentemente ausente = sem exsudados duros ou espessamento aparente da retina;
- EMD aparentemente presente = exsudados duros ou espessamento retiniano no polo posterior:
 - EMD ligeiro = exsudados duros ou algum espessamento retiniano no polo posterior, mas distante do centro da mácula (figura 5)
 - EMD moderado = exsudados duros ou algum espessamento retiniano no polo posterior próximos do centro da mácula, mas não o atingindo (figura 6)
 - EMD grave = exsudados duros ou espessamento retiniano envolvendo o centro da mácula (figura 7)

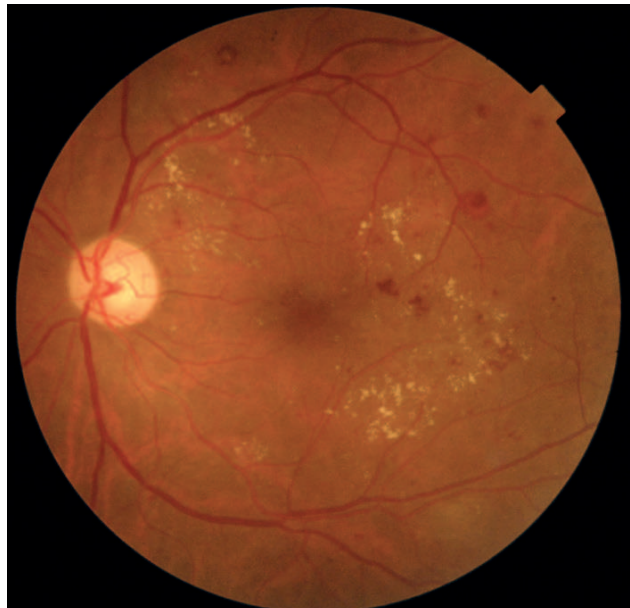


Fig. 5 O EMD ligeiro é definido como a presença de exsudados duros ou algum espessamento retiniano no polo posterior, mas distante do centro da mácula.

Apesar da tentativa de implementar a classificação do EMD baseada no OCT, não tem havido ainda consenso para tal, uma vez que foi demonstrado não haver concordância entre a classificação de EMCS observada clinicamente e a classificação de EMD dada por OCT¹⁷.



Fig. 6 O EMD moderado é definido como a presença de exsudados duros ou algum espessamento retiniano no polo posterior próximos do centro da mácula, mas não o atingindo.

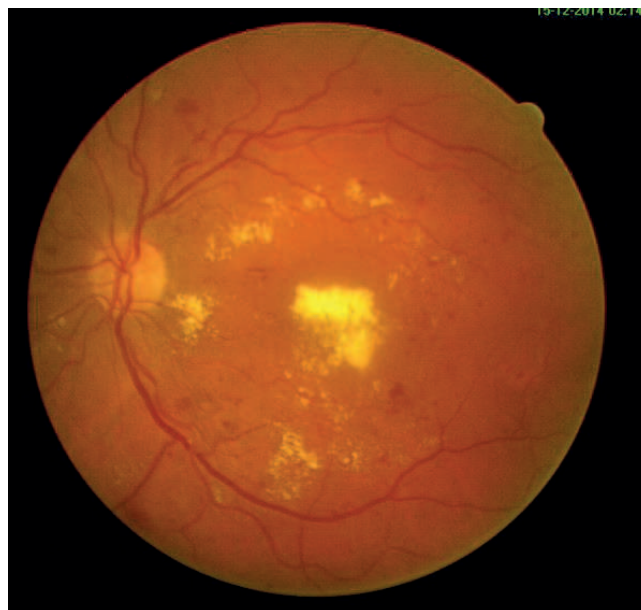


Fig. 7 | O EMD grave é definido como a presença de exsudados duros ou espessamento retiniano envolvendo o centro da mácula.

Em 2014, Dolz-Marco e col.¹⁸ publicaram uma nova classificação - a classificação LET - que divide o EMD em central, paracentral e marginal, consoante a sua localização topográfica e o número de setores ETDRS afetados no OCT e que considera ainda a existência de componente tracional da retina.

Atualmente, o OCT pode e deve complementar a oftalmoscopia na determinação da presença ou ausência de edema macular, uma vez que isso condiciona o período desejável de seguimento em consulta de diabetes ocular e o seu tratamento¹⁹.

Referências

1. Henriques J, Vaz-Pereira S, Nascimento J, Rosa PC. [Diabetic eye disease]. *Acta Med Port.* 28(1):107-13.
2. Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology.* 1986;93(7):989-97.
3. Cunha-Vaz J. Retinopatia Diabética. LXXXII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología; 2006.
4. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatia Diabética y Edema Macular. "Guías de Práctica Clínica de la SERV". Março 2015. Disponível em www.serv.es
5. Henriques J, Figueira J, Nascimento J, Gonçalves L, Medeiros MD, Rosa PC, Silva R. Retinopatia Diabética – orientações clínicas do Grupo de Estudos da Retina de Portugal. *Oftalmologia rev. SPO* vol. 39:4 supl. Out-Dez 2015.
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Classification of diabetic

- retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):807-22.
7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report number 19. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(9):1144-55.
 8. Browning DJ et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol*. 2008;146(5):649-655. e1-6.
 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):786-806.
 10. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(6):688-93.
 11. Browning DJ, Fraser CM. Regional patterns of sight-threatening diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(1):117-24.
 12. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(3):405-12.
 13. Panozzo G et al. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol*. 2004 Mar-Jun;19(1-2):13-20.
 14. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):786-806.
 15. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677-82.
 16. Wu L. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013;4(6):290.
 17. Virgili G et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD008081.
 18. Dolz-Marco R et al. Treatment decisions in diabetic macular edema based on optical coherence tomography retinal thickness map: LET classification. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:1687-8.
 19. Elman MJ et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2012;119:2312-2318.

5

No EMD há diferenças entre a diabetes tipo 1 e a diabetes tipo 2?

Natália Ferreira, Bernardete Pessoa

A diferenciação dos dois tipos de diabetes mellitus (DM) tem importância não só pela diferente patogénese que os caracteriza, mas também pelas especificidades ligadas ao tratamento, modo de apresentação e abordagem das manifestações clínicas de cada um dos tipos. De um modo sucinto define-se DM tipo 1 (DM1) como uma doença autoimune que se traduz na perda da produção de insulina produzida no pâncreas, ocorrendo o seu diagnóstico geralmente antes dos 20 anos, sendo ainda característica a necessidade de tratamento com insulina aquando do diagnóstico. A DM tipo 2 (DM2) ocorre em doentes geneticamente suscetíveis, com diminuição da secreção de insulina, resistência à insulina e desregulação da produção da glicose hepática. Entram nesta classificação os doentes diagnosticados com 40 ou mais anos de idade, independentemente da necessidade de insulino-terapia, bem como os doentes com DM diagnosticada numa idade mais jovem mas sem carência de insulino-terapia^{1,2}.

A instalação de lesões de retinopatia diabética (RD) na DM 1 e DM 2 - A prevalência de todos os tipos de RD na população diabética aumenta com a duração da DM e idade dos doentes. Os doentes diabéticos, normalmente, só começam a desenvolver lesões de RD 3 a 5 anos após o início da doença sistémica. Ao fim de 5 anos 23% dos doentes diabéticos tipo 1 tem retinopatia. Após 10 anos esta incidência aumenta para quase 60% e depois de 15 anos 80% têm retinopatia. Na DM2 a RD encontra-se em aproximadamente 20% dos casos ao estabelecer o diagnóstico, aumentando esta cifra para 60-85% depois de 15 anos. Por conseguinte, os doentes com DM2 têm maior probabilidade de desenvolver RD mais cedo, após o estabelecimento do diagnóstico, relativamente aos doentes com DM1. Após 20 anos de hiperglicémia quase todos os diabéticos tipo 1 e mais de 60% dos diabéticos tipo 2 apresentam algum grau de retinopatia³⁻⁵. Na DM1, o estudo *Diabetes Control and Complications Trial* demonstrou que o controle glicémico estrito reduz em 76%, o risco do desenvolvimento e, em 54%, da progressão da RD, com redução na necessidade de laserterapia e maior preservação da visão. Também na DM2, o

estudo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* confirmou a importância do controle glicêmico estrito (uma diminuição de 25% na taxa de complicações microvasculares, correspondendo a cada ponto percentual de redução da hemoglobina glicosilada uma diminuição em 35% do risco de complicações microvasculares), bem como da tensão arterial na diminuição da taxa de progressão da RD^{6,7}.

Diferenças na apresentação clínica da RD na DM1 e DM2 - Os pacientes com DM1 sofrem complicações oculares mais frequentes e mais severas. Os jovens com DM1 têm maior propensão para desenvolver complicações visuais severas resultantes de retinopatia diabética proliferativa (RDP) – a forma mais grave – durante a vida, enquanto um número total maior de doentes mais velhos, com DM2, apresenta perda visual resultante de edema macular diabético (EMD)⁸.

RDP - Na DM1 não é comum a RDP aparecer antes dos 10 anos, encontrando-se em 26% depois de 15 anos e em 56% após 20 anos, permanecendo, frequentemente, assintomática para além da fase ótima para tratamento. Na população com DM2 a RDP encontra-se em 3 a 4% dos doentes em menos de 4 anos. A taxa de RDP parece aumentar apenas ligeiramente com a duração, neste subtipo, atingindo uma prevalência de 5 a 10% após 20 anos. Existe uma forte correlação positiva entre a forma de DM de início em idade jovem, insulino dependente, e a severidade da resposta proliferativa. Os diabéticos tipo 1 apresentam um aumento do número de neovasos, proliferações fibrosas e adesões vítreo-retinianas quando desenvolvem hemorragia de vítreo. Uma rara, rapidamente progressiva, forma de RDP, denominada *retinopatia diabética florida*, é vista exclusivamente na DM1, estando-lhe associado um mau prognóstico visual a menos que o tratamento seja feito de forma agressiva. Embora a população de diabéticos tipo 2 seja superior à população de diabéticos tipo 1, o número de doentes com RDP encontrado na prática clínica é igualmente dividido entre as duas formas de DM. Particularmente nos diabéticos tipo 1, o fator que mais se relaciona com o risco de desenvolvimento de RDP é a duração da DM⁸.

EMD - O EMD pode estar presente em qualquer grau de RD, estando contudo a sua prevalência diretamente relacionada com o grau de severidade e duração da mesma, encontrando-se em cerca de 10% de todos os doentes com DM. Na DM1 com menos de 5 anos de evolução não estão descritos casos com EMD. Contrariamente na DM2 verifica-se a presença de EMD em 3% dos doentes. Na DM com mais de 20 anos de duração a percentagem de EMD, ronda os 29%. O edema macular parece estar presente mais cedo, na evolução da diabetes, nos doentes com DM2 (maior incidência nos primeiros cinco

anos) e dentro deste sub-grupo aquele que necessita de insulino-terapia tem, em relação a todos os outros grupos, a maior prevalência de edema macular^{1,8}.

Implicações do tipo de diabetes na opção terapêutica para a RD - Na RDP sessões múltiplas de tratamento com laser, requerendo uma vigilância mais apertada, devem ser antecipadas nos doentes com isquemia retiniana severa e estadios avançados de RDP, particularmente no sub-grupo juvenil da DM1⁸. A panfotocoagulação precoce (em retinopatias não proliferativas severas ou proliferativas precoces é especialmente efetiva na redução da perda da acuidade visual severa nos doentes com DM2⁹. Os doentes mais jovens (DM1), particularmente quando têm necessidade de tratamentos mais extensos, referem, com maior frequência dor significativa durante e após a fotocoagulação com laser⁸. Segundo o estudo DRVS (*Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study*) o tratamento da hemorragia de vítreo severa, associada a baixa acuidade visual (<5/200), com vitrectomia precoce (entre 1 a 6 meses) foi claramente vantajoso, relativamente à abordagem conservadora (observação a menos que fosse constatado descolamento de retina a envolver o centro da mácula ou presença de hemovítreo sem reabsorção ao longo de um período de 1 ano) apenas para os diabéticos tipo 1 (acuidade visual maior ou igual a 10/20 em 36% dos doentes submetidos a vitrectomia precoce vs 12% nos que realizaram abordagem conservadora). A maior vantagem da vitrectomia precoce foi demonstrada para o subgrupo de diabéticos tipo 1 com menos de 20 anos de duração (34% vs 2%)². Uma possível explicação pode residir no facto dos doentes jovens tipicamente manifestarem um doença proliferativa mais severa, com maior risco para desenvolvimento de neovasos e complicações resultantes da tração vítreo-macular enquanto esperam pela reabsorção do hemovítreo. Por outro lado, existe também maior frequência, na DM2 de maculopatia diabética, a qual também é responsável por um pior resultado visual neste grupo, independentemente da abordagem com vitrectomia ser precoce ou tardia⁸. Os diabéticos tipo 2, por outro lado, têm mais frequentemente, doença proliferativa ligeira aquando da apresentação da hemorragia vítrea e esperar que o hemovítreo reabsorva poderá não ser tão prejudicial⁸. Contudo, os resultados do DRVS não podem servir para se concluir que em todos hemovítreos densos, que ocorram em diabéticos tipos 2, seja seguro esperar vários meses. Neste estudo a vitrectomia precoce também revelou maior eficácia nos olhos com RDP muito severa, devendo ser sempre uma opção terapêutica quando se souber ou suspeitar que as proliferações neovasculares possam ser extensas ou rapidamente progressivas. Além de tudo isto não nos podemos esquecer que o tratamento com endolaser não estava ainda disponível durante o decorrer do estudo DRVS, tendo as técnicas microcirúrgicas também melhorado desde a conclusão do estudo em 1988. Os resultados com vitrectomia *via pars plana* podem, na atualidade ser melhores que os reportados nas publicações DRVS⁸.

Referências

1. Pulido JS, Krachmer J. Retina, Choroid, and Vitreous – The Requisites in Ophthalmology. 2002, pp 31-50.
2. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy: two-year results of a randomized trial - Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. Arch Ophthalmol. 1985;103:1644-1652.
3. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol. 1984;102:520-526.
4. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol. 1984;102:527-532.
5. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. Ophthalmology. 1998;105:1801-1815.
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-986.
7. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-853.
8. Regillo DC, Brown GC, Flynn HW. Vitreoretinal Disease-the essentials. 1999,133-159.
9. Ferris FL III. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. EDTRS Report 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Trans Am Ophthalmol Soc. 1996;94:505-537.

6

Qual o papel da Retinografia no EMD?

Isabel Pires, Luís Gonçalves

O edema macular diabético (EMD) é a complicação da retinopatia diabética (RD) que mais frequentemente se associa a perda de visão central no doente diabético¹. Numa meta-análise global, Yau *et al.* (2012) encontraram uma prevalência da RD de 34,6% e do EMD de 6,8%, o que corresponde a 21 milhões de diabéticos com EMD no mundo². O EMD pode surgir em todas as fases da RD, embora a sua prevalência aumente com a gravidade da RD³.

Recomenda-se que todo o indivíduo com diabetes realize um exame oftalmológico regular, pelo menos anual; nos EUA foi estimado que apenas 60% dos diabéticos tenham realizado esta avaliação em 2010⁴. A vigilância oftalmológica do doente diabético tem por objetivo identificar a presença e gravidade das lesões de RD, e detetar precocemente, de preferência em fase assintomática, as complicações que ameaçam a visão – EMD e retinopatia diabética proliferativa (RDP) – e instituir tratamento. Desta forma tem sido possível preservar a visão ou prevenir perda visual adicional^{5,6}. Deve ser também salientada a importância do controlo metabólico, da normalização dos fatores de risco sistémicos (hipertensão arterial e dislipidemia), e a modificação do estilo de vida, no acompanhamento da doença ocular por diabetes⁷.

A observação clínica do fundo ocular - oftalmoscopia, e a retinografia (fotografia a cores do fundo ocular) são componentes essenciais do exame oftalmológico no diabético. Permitem diagnosticar e classificar as lesões de RD, e detetar as formas avançadas – o EMD e a RDP – elegíveis para tratamento. A retinografia é, adicionalmente, um registo permanente (arquivo). Possibilita identificar alterações estruturais difíceis de avaliar na oftalmoscopia, seguir de forma mais acurada as alterações ao longo do tempo e/ou após tratamento, facilita a transferência de informação e comunicação entre médicos e é útil no ensino. É também utilizada para apoio em ensaios clínicos, em programas de rastreio na população e na telemedicina.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA RD

A classificação clínica da RD ordena em níveis de gravidade crescente as alterações microvasculares observadas no fundo do olho do doente diabético.

Esta categorização é fundamental para uniformizar critérios de diagnóstico, seguimento, determinação de elegibilidade para tratamento e avaliação da sua eficácia, na prática clínica e no desenho de ensaios clínicos.

O estudo ETDRS criou um sistema de classificação da RD, com base na escala existente de “Arlie House”, que compreende mais de 20 níveis de gravidade da RD, identificados por comparação com fotografias *standard*⁸. Esta classificação, embora complexa e difícil de implementar na prática clínica, permanece como *standard* para a deteção e classificação da RD.

O edema macular foi classificado pelo ETDRS separadamente, definido como um aumento da espessura da retina numa área a 1 disco de diâmetro do centro da mácula. Foi definido, mais estritamente, edema macular clinicamente significativo (EMCS) como o espessamento da retina na fóvea ou que a ameaça. A deteção de EMCS, na oftalmoscopia e na retinografia, pressupõe a perceção de aumento da espessura da retina na fóvea, numa avaliação que requer estereopsia, é difícil (deteção de pequenos aumentos), subjetiva e variável entre investigadores. Saliente-se que as imagens não estereoscópicas, as mais frequentemente usadas, têm baixa sensibilidade na deteção do edema.

Em 2003 um grupo internacional de especialistas propôs escalas simplificadas para a classificação da RD (5 níveis de gravidade) e do EMD (4 níveis), independentes, amplamente usadas⁹ (Tabelas 1 e 2).

Nível Gravidade da RD	Oftalmoscopia
Sem RD aparente	Sem alterações
RDNP Ligeira	Microaneurismas
RDNP Moderada	Mais do que “Ligeira” mas menos do que “Grave”
RDNP Grave	Pelo menos um critério (regra 4:2:1): - ≥ 20 Hemorragias nos 4 quadrantes - <i>Venous beading</i> em ≥ 2 quadrantes - IRMA ≥ 1 quadrante
RDP	Pelo menos 1 critério: - Neovascularização - Hemorragia pré-retiniana ou do vítreo

Tabela 1 | Escala Internacional de gravidade da RD⁹.

RD – retinopatia diabética, RDNP – retinopatia diabética não proliferativa, IRMA – intraretinal microvascular abnormalities; RDP - retinopatia diabética proliferativa.

EMD	Oftalmoscopia
Sem EMD	EM aparentemente ausente
EMD	EM aparentemente presente
EMD Ligeiro	Edema e/ou exsudados duros distantes do centro
EMD Moderado	Edema e/ou exsudados duros que ameaçam a fóvea
EMD Grave	Edema e/ou exsudados duros na fóvea

Tabela 2 | Escala Internacional de gravidade do EMD⁹.

EMD – edema macular diabético, EM – edema macular.

RETINOGRAFIA

A retinografia foi descrita em 1800, embora o uso na prática clínica date de 1950, após avanços na fotografia eletrónica com *flash* e nas câmaras de fundo de 35-mm¹⁰. A câmara de fundo é um microscópio de baixa potência com uma câmara anexa. Ao longo dos anos, a técnica registou avanços: função não midriática; aquisição estereoscópica, com filtros coloridos ou após administração de produtos de contraste, e de campo amplo; transição da imagem em filme para digital¹¹⁻¹³. Atualmente existem adaptadores para aquisição de imagem por *smartphones* durante a oftalmoscopia.

A retinografia (filme ou digital) deve ser adquirida de acordo com protocolos: sem ou com estereopsia (neste caso essencial para avaliar o aumento de espessura da retina, isto é, o edema), campo de visão de 30° (ou 35°), 45°-50° ou 60° (maior campo, menor detalhe). O estudo ETDRS usou o protocolo de aquisição de 7-campos *standard*, com estereopsia e campo de 30°⁸, um protocolo complexo mas muito usado, em particular em estudos multicêntricos.

Nos últimos anos, a imagem digital substituiu a fotografia em filme, e tem vantagens: facilidade na visualização, com acesso imediato, podendo ser repetida e rapidamente interpretada; permite duplicação, manipulação, arquivo, transmissão, e comparação futura¹⁴. As imagens digitais podem ser adquiridas remotamente, no âmbito de rastreios populacionais ou projetos de investigação clínica multicêntricos, e enviadas para centros de leitura para classificação manual ou automática (Figura 1).

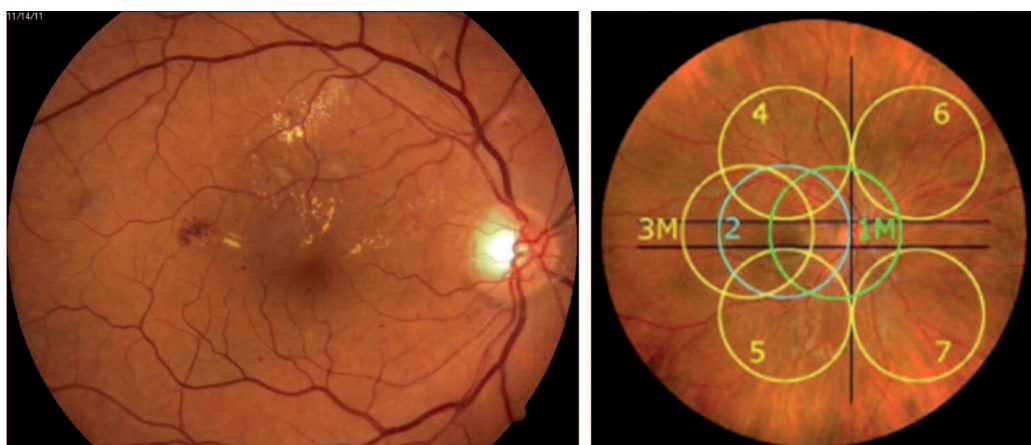


Fig. 1 | Retinografia de doente com lesões de RD não proliferativa (à esquerda) e representação de 7 campos ETDRS *standard* – olho direito (à direita).

EM RESUMO:

- A retinografia, inicialmente em filme e mais recentemente digital, tem sido usada no estudo do doente diabético, e é um método não invasivo, tecnicamente fácil e bem tolerado pelos doentes.
- É um registo com acesso imediato e permanente das alterações fundoscópicas, sendo possível a duplicação, manipulação, transmissão, e comparação futura de imagens. No âmbito de rastreios populacionais, é atualmente possível a aquisição remota de imagens e envio para centros de leitura; adicionalmente, as imagens podem ser analisadas por métodos automáticos, o que diminui o volume de imagens para classificação por graders, e agiliza os programas de rastreio.
- É um exame com relevância na deteção e classificação da RD, especialmente das formas que ameaçam a visão, como o EMD e a RDP, tanto na prática clínica como na investigação clínica. Permite ainda determinar a elegibilidade para estudos clínicos, a indicação para tratamento ou monitorização da eficácia terapêutica ao longo do tempo.
- Apesar do surgimento do OCT, que se apresenta como um método imagiológico objetivo que fornece informação estrutural e quantitativa da retina, a oftalmoscopia e a retinografia, embora com menos relevância no estudo da RD, continuam a manter um papel de grande utilidade no acompanhamento do doente diabético.

Referências

1. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Mar 29 [cited 2014 May 27];366(13):1227–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22455417>
2. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Mar [cited 2014 Apr 29];35(3):556–64. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3322721&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Browning DJ, Fraser CM. The predictive value of patient and eye characteristics on the course of subclinical diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 May 1];145(1):149–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997393>
4. Schoenfeld ER, Greene JM, Wu SY, Leske MC. Patterns of adherence to diabetes vision care guidelines: baseline findings from the Diabetic Retinopathy Awareness Program. *Ophthalmology* [Internet]. 2001 Mar [cited 2017 Jun 13];108(3):563–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11237912>
5. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology* [Internet]. 2015 Feb [cited 2015 Feb 2];122(2):375–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439614>
6. Jampol LM, Glassman AR, Bressler NM, Wells JA, Ayala AR, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Comparative Effectiveness Trial for Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2017 Jun 13];134(12):1429. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27711918>
7. Kiire CA, Porta M, Chong V. Medical management for the prevention and treatment of diabetic macular edema. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2013 [cited 2014 Jul 8];58(5):459–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23969020>
8. ETDRS. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* [Internet]. 1991 May [cited 2014 Feb 23];98(5 Suppl):786–806. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2062513>
9. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. In: *Ophthalmology*. 2003. p. 1677–82.
10. Keane PA, Sadda SR. Retinal imaging in the twenty-first century: state of the art and future directions. *Ophthalmology* [Internet]. 2014 Dec [cited 2017 Jun 22];121(12):2489–500. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642014007015>
11. Cavallerano JD, Aiello LP, Cavallerano AA, Katalinic P, Hock K, Kirby R, et al. Nonmydriatic Digital Imaging Alternative for Annual Retinal Examination in Persons With Previously Documented No or Mild Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2005 Oct [cited 2017 Jun 22];140(4):667.e1-667.e8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16083842>
12. Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, Clermont AC, Birkmire-Peters D, Aiello

- LP, et al. Stereo nonmydriatic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* [Internet]. 2001 Mar [cited 2017 Jun 22];108(3):572–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11237913>
13. Witmer MT, Kiss S. Wide-field Imaging of the Retina. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2017 Jun 22];58(2):143–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23369515>
14. Bernardes R, Serranho P, Lobo C. Digital Ocular Fundus Imaging: A Review. *Ophthalmologica* [Internet]. 2011 [cited 2017 Jun 12];226(4):161–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21952522>

7

Qual a Importância da Angiografia Fluoresceínica no Edema Macular Diabético?

José Roque, Rita Flores, Miguel Amaro

A Retinopatia Diabética constitui a principal causa de cegueira em idade útil ao nível mundial. De acordo com os dados da Federação Internacional da Diabetes referentes a 2015 calcula-se que existam cerca de 415 milhões de diabéticos em todo o mundo e destes 46 milhões tenham Edema Macular, uma das principais causas de diminuição da acuidade visual no doente diabético.

A Angiografia Fluoresceínica continua a ser o exame considerado *Gold Standard* na avaliação e caracterização da Retinopatia Diabética, já que permite a detecção precoce de alterações microvasculares, das áreas de não perfusão retiniana, da neovascularização e das áreas de difusão vascular decorrentes da alteração das barreiras hemato-retinianas.

Quando a alteração das barreiras hemato-retinianas afecta o pólo posterior a difusão vascular daí decorrente dá origem ao Edema Macular Diabético, cuja fisiopatologia e classificação foram já referidas nas respostas a questões anteriores (Perguntas 2 e 4). Do ponto de vista angiográfico o Edema Macular Diabético poderá ser classificado em **Edema Macular Focal** (difusão geralmente a partir de microaneurismas – por vezes com exsudados duros) e **Edema Macular Difuso** (alteração mais extensa e difusa das barreiras hemato-retinianas) traduzindo-se por uma hiperfluorescência difusa e heterogénea de todo o pólo posterior, sem que se identifiquem “pontos de fuga” definidos. Com base nesta classificação poderemos decidir a melhor terapêutica a instituir – p.ex. laser focal nos microaneurismas, caso se trate de Edema Macular Focal, ou utilização de fármacos anti-angiogénicos, corticosteróides ou optar por terapêutica combinada à qual se pode associar ainda o laser, no caso de se tratar de um Edema Macular Difuso.

Merece ser salientado, no contexto do Edema Macular Diabético, que a Angiografia Fluoresceínica permite ainda o estudo da periferia retiniana, quer através do clássico “DRS/ETDRS–7 *Standard Fields*”, bem como pela aquisição de imagens obtidas através dos novos equipamentos de Angiografia de Campo Amplo - Optos 200 TX (Optos Califórnia) e Heidelberg Spectralis. Estes novos sistemas de aquisição de imagem permitem obter de forma rápida e confortável para o doente, imagens de 102° a 200°, que poderão corresponder a uma visualização de cerca de 85% da retina.

Tem sido dada grande importância ao estudo angiográfico da retina periférica na Retinopatia Diabética. Wessel et al concluem que a melhoria na visualização da retina periférica com a utilização dos equipamentos de Campo Amplo altera, agravando em 2 graus, a classificação da Retinopatia Diabética (*Diabetic Retinopathy Severity Scale*) e desta forma influencia o tratamento e *follow-up* dos doentes com Retinopatia Diabética¹. Também o Edema Macular Diabético, nomeadamente o edema macular refractário à terapêutica parece estar relacionado com o grau de isquemia periférica pelo que a sua documentação angiográfica se reveste de grande importância^{2,3,7}. Silva et al introduzem o conceito de *Predominantly Peripheral Lesions* (PPL), quando mais de 50% das lesões de Retinopatia Diabética se encontram fora dos “DRS/ETDRS – 7 Standard Fields”. A presença de PPL, documentada angiograficamente, parece acelerar a progressão da retinopatia diabética de forma independente do grau de severidade da retinopatia inicial e dos níveis de HbA1c. Segundo estes autores, a presença destas lesões aumenta portanto o risco de aparecimento de edema macular e quase quintuplica (4.7x) o risco de desenvolvimento de Retinopatia Diabética Proliferativa^{4,5}.

Concluindo, parece importante salientar que a Angiografia Fluoresceínica desempenha um papel primordial na forma de abordagem do doente diabético com edema macular; por um lado porque contribui para a sua classificação, por outro porque integra o Edema Macular na avaliação de toda a retina periférica contextualizando-o no todo que é a Retinopatia Diabética.

Do ponto de vista terapêutico este aspecto reveste-se de alguma importância na decisão do *timing* e tipo de terapêutica a adoptar. Ahmed et al. e J. Fernando et al. defendem que a fotocoagulação selectiva das áreas não perfundidas documentadas angiograficamente (*Target Laser Photocoagulation*) conduz à melhoria e/ou prevenção do edema macular^{6,7}. Por outro lado não podemos tratar a Retinopatia Diabética com isquemia periférica documentada angiograficamente sem ter em conta a presença ou não de edema macular (Figuras 1 e 2).

Parece cada vez mais evidente que o Edema Macular Diabético é uma doença primária da periferia retiniana que afecta a região macular de forma secundária. A Angiografia Fluoresceínica, sobretudo a obtida com equipamentos de Campo Amplo, poderá, e deverá, desempenhar um papel fundamental em identificar doentes diabéticos em risco de desenvolver Edema Macular e em orientar a terapêutica e *follow-up* eventualmente abrindo horizontes para novos protocolos terapêuticos^{2,8}.

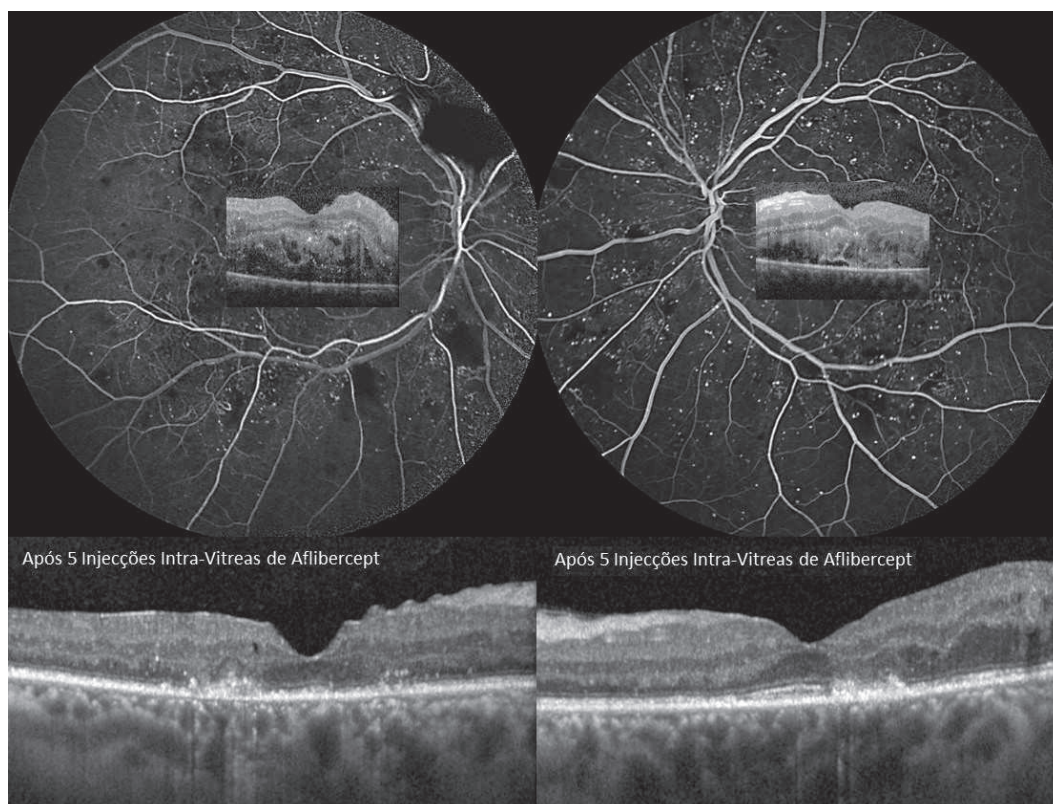


Fig. 1 Doente com Retinopatia Diabética e isquemia periférica. Edema macular pré (VODcc MM e VOEcc MM) e após cinco injeções intra-vitreas de Aflibercept em ambos os olhos (VODcc 0.4 e VOEcc 0.4).

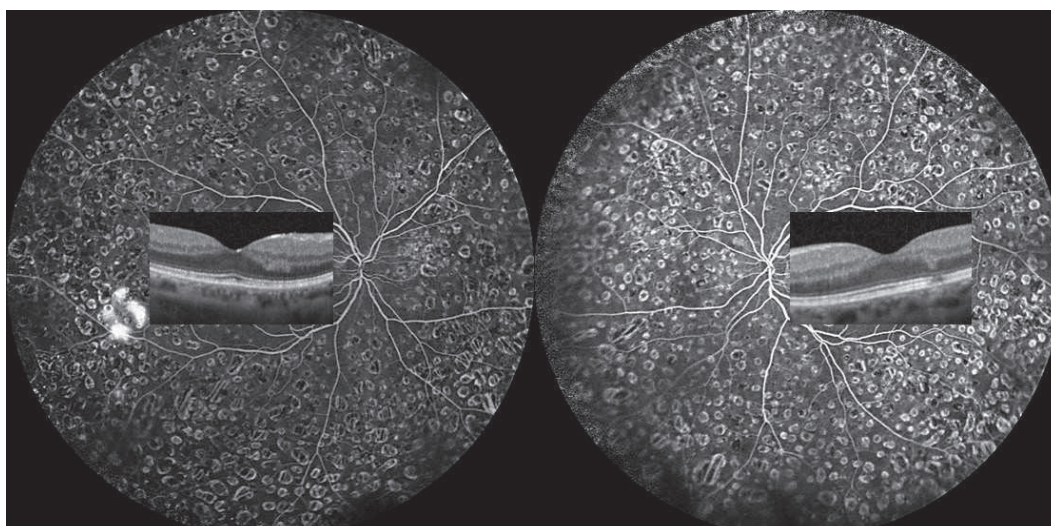


Fig. 2 Doente com Retinopatia Diabética com isquemia periférica inicial sem edema macular, tratado com fotocoagulação pan-retiniana mantendo acuidades visuais de VODcc 1.0 e VOEcc 1.0.

Referências

1. Wessel MM, Aaker GD, Parlitsis G, Cho M, D'Amico DJ, Kiss S. Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy. *Retina*. 2012 Apr;32(4):785-91. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182278b64.
2. Wessel MM, Nair N, Aaker GD, Ehrlich JR, D'Amico DJ, Kiss S. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2012 May;96(5):694-8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300774.Epub 2012 Mar 15.
3. Patel RD, Messner LV, Teitelbaum B, Michel KA, Hariprasad SM. Characterization of ischemic index using ultra-widefield fluorescein angiography in patients with focal and diffuse recalcitrant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2013 Jun;155(6):1038-1044.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2013.01.007. Epub 2013 Feb 27.
4. Silva PS, Cavallerano JD, Haddad NM, Kwak H, Dyer KH, Omar AF, Shikari H, Aiello LM, Sun JK, Aiello LP. Peripheral Lesions Identified on Ultrawide Field Imaging Predict Increased Risk of Diabetic Retinopathy Progression over 4 Years. *Ophthalmology*. 2015 May;122(5):949-56. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.008. Epub 2015 Feb 19.
5. Silva PS, Dela Cruz AJ, Ledesma MG, van Hemert J, Radwan A, Cavallerano JD, Aiello LM, Sun JK, Aiello LP. Diabetic Retinopathy Severity and Peripheral Lesions Are Associated with Nonperfusion on Ultrawide Field Angiography. *Ophthalmology*. 2015 Dec;122(12):2465-72. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.07.034. Epub 2015 Sep 6.
6. Soliman AZ, Silva PS, Aiello LP, Sun JK. Ultra-wide field retinal imaging in detection, classification, and management of diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol*. 2012 Sep-Nov;27(5-6):221-7. doi: 10.3109/08820538.2012.708812.
7. Arevalo JF, Kozak I, The KKESH Collaborative Retina Study Group. Wide-Field Retinal Imaging of Diabetic Retinopathy. *Atlas of Wide-Field Retinal Angiography and Imaging*, April 2016, pp 59-67.
8. Tornambe PE. Ultra-Widefield Imaging: Advancing the Understanding and Management of Diabetic Retinopathy. *Retina Today*. April 2015, pp 77-80.

8

Qual a morfologia do OCT no EMD?

Sandra Barrão, Susana Penas

O recurso a técnicas de análise de imagem multimodal permitiu o reconhecimento e aplicação de novos conceitos no diagnóstico, classificação, tratamento e prognóstico do EMD. O uso simultâneo do OCT espectral e da angiografia fluoresceínica veio trazer uma nova série de achados morfológicos que tornou mais complicada a clássica definição do edema macular clinicamente significativo – EMCS - segundo o *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). A variabilidade de definições e classificações para edema diabético focal e difuso, motivou o *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* (DRCR.net) a recomendar um sistema de classificação baseado em achados e medidas objetivas do OCT, atendendo ainda à extensão e localização do espessamento macular, ao envolvimento do centro da mácula e à evidência de alterações da interface vítreo-retiniana¹.

Tornou-se então imperativa uma classificação estandardizada que facilitasse a terminologia de modo a melhor definir factores prognósticos, decisões terapêuticas e avaliações objectivas de resultados, criando uma linguagem universal e consensual que permitisse uma melhor comunicação entre clínicos.

A IDENTIFICAÇÃO, QUANTIFICAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DO EMD COM OCT

É consensual a utilização da espessura média central na avaliação do edema macular, pela sua elevada reprodutibilidade e correlação com outros parâmetros medidos nesta mesma área. O DRCR.net propôs então uma classificação quantitativa do edema macular em sub-clínico ou clínico baseada nos valores centrais de espessura de OCT em sistemas *Spectral-Domain* (SD).

EDEMA MACULAR CLÍNICO (*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01909791*)²:

- Espessura macular ≥ 290 μm em mulheres e ≥ 305 μm em homens no sistema Cirrus[®] SD- OCT
- Espessura macular ≥ 305 μm em mulheres e ≥ 320 μm em homens no sistema Spectralis[®] SD- OCT

EDEMA MACULAR SUB-CLÍNICO^{3,4}:

- Espessura macular >260 e <290 µm em mulheres e >275 e <305 µm em homens no sistema Cirrus® SD- OCT
- Espessura macular >275 e < 305 µm em mulheres e >290 e <320 µm em homens no sistema Spectralis® SD-OCT

EDEMA MACULAR NO ANEL INTERNO E EXTERNO (*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01331005*)⁵:

- Espessura da retina normal - se não apresentar mais que 1 área acima dos valores normais (média + 2 DP) e nenhuma área com 15 µm acima do normal
- Aumento da espessura da retina - se apresentar pelo menos 2 áreas acima dos valores normais (média + 2 DP) e/ou uma área com 15 µm acima dos valores normais

Na tentativa de criar um sistema de classificação do EMD baseado no OCT, surgem então na literatura vários métodos propostos, nomeadamente o método SAVE, (integrado com a angiografia)⁶, o método LET (baseado na localização, extensão e tração vítrea)⁷ e o método mais recentemente proposto por Vujosevic *et al.*, em colaboração com o EVICR.net, discriminando a localização, extensão e volume do mesmo baseado no OCT, atribuindo um score de 0-13 que lhes permitiu obter informação preditiva, concluindo que o espessamento da retina na área central foi o melhor factor preditivo do edema macular clínico, e o envolvimento do anel interno e externo apresentando um factor preditivo cumulativo para esta progressão⁸.

Um trabalho recentemente publicado EVICR.net demonstrou que o aumento da espessura da retina nos olhos com retinopatia diabética ocorre predominantemente na camada nuclear interna (CNI), estendendo-se posteriormente às outras camadas, sugerindo que na sua fisiopatologia inicial ocorre uma acumulação de fluído extracelular, resultado provável da rotura da barreira hemato-retiniana⁹.

Cunha-Vaz *et al.* propuseram ainda mais recentemente um novo método para identificação e localização de uma acumulação anormal de fluído no EMD, denominado-o de OCT-*leakage*¹⁰. Segundo estes autores, a identificação relativa de uma redução da reflectividade óptica de toda a retina macular e de cada uma das suas camadas comparativamente ao valor considerado limiar, identificaria as áreas de acumulação anormal do fluído extracelular em doentes diabéticos. Isso permite uma análise automática para identificação, localização e mapeamento das áreas de difusão no EMD clínico e subclínico. Este parece ser pois um método funcional potencialmente complementar ao OCT-angiografia, colmatando a falha deste último, como exame apenas estrutural, na identificação das zonas de falência da barreira hemato-retiniana, recorrendo exclusivamente a tecnologias não-invasivas, com todas as vantagens daí inerentes.

VALOR PREDITIVO DO OCT

O reconhecimento que a espessura da retina macular central no OCT apresentaria apenas uma modesta correlação com a acuidade visual, motivou a identificação de outros factores prognósticos tomográficos¹¹. A quantidade de fluído intra-retiniano mostrou ser um factor de prognóstico major na resposta terapêutica aos anti-VEGF, com um valor preditivo de melhor resposta anatómica e funcional (Figuras 1 e 2)^{12,13}. Por seu lado, o valor da integridade da elipsóide e da membrana limitante externa (MLE), da presença de DRIL (disrupção dos leitos

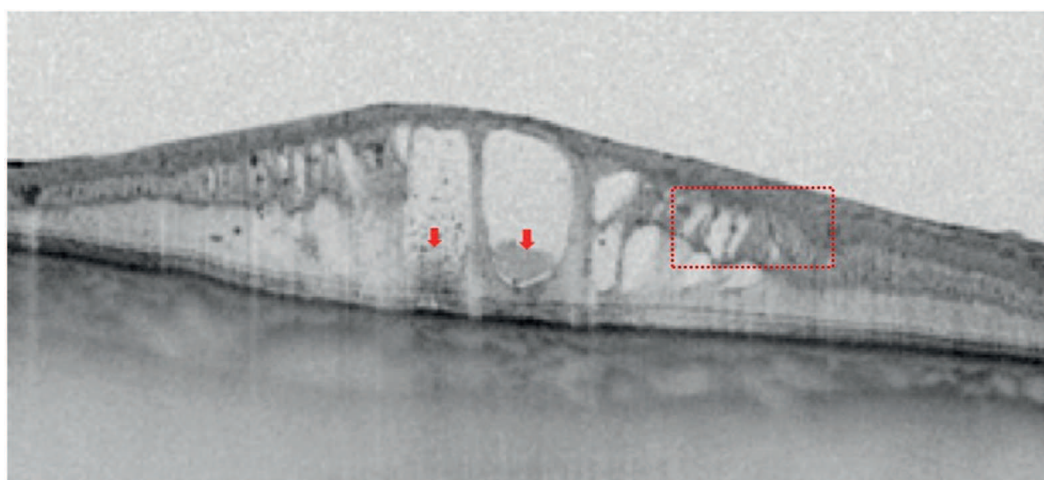


Fig. 1 Imagem de EMD no SD OCT. A elevada resolução desta técnica permite a distinção de níveis diferentes de densidade do fluído intra-quístico, com deposição do material proteico de maior densidade (setas vermelhas). Pormenor da disrupção da retina interna - DRIL (quadrado vermelho).

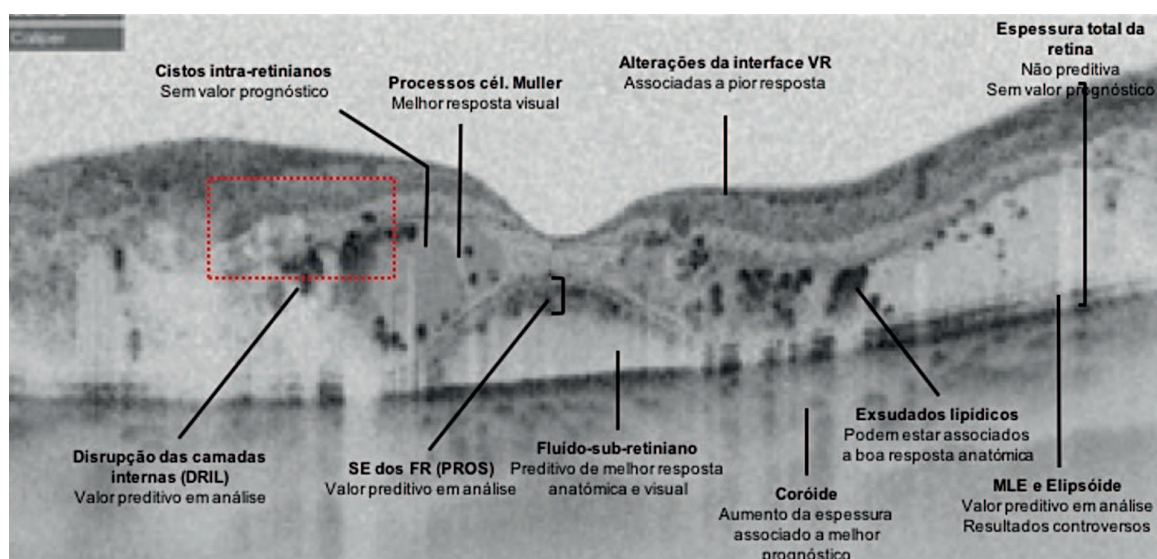


Fig. 2 Análise morfológica tomográfica detalhada do EMD, realçando o valor preditivo de cada fator.

internos da retina) e extensão dos PROS (segmentos externos dos fotorreceptores) tem mostrado resultados mais controversos, apresentando-se com significado preditivo em apenas alguns estudos^{12,13}. Estes dois últimos são novos factores que ainda não foram extensivamente estudados, pelo que o seu verdadeiro valor preditivo ainda não está estabelecido. A espessura coroideia tem vindo a ser analisada como potencial factor de prognóstico (Figuras 1 e 2).

Presença de descolamento neurossensorial (DRNS)

O descolamento neurossensorial foveal ocorre em cerca de 15 a 30% dos casos de maculopatia quística diabética. Associa-se frequentemente a níveis mais elevados da HbA1c e a rotura das barreiras hemato-retinianas interna e externa.

Poderá ser considerado parte do processo de reabsorção do EM, a sua evolução não tem relação com a gravidade do EM. Os maiores ganhos em letras ao ser tratado estarão directamente relacionados com uma acuidade visual mais baixa pré-tratamento. A diminuição da sensibilidade retiniana estará relacionada com o alto teor em proteínas desse descolamento, que altera a oxigenação e eliminação de metabolitos pela camada dos fotorreceptores.

O acumular de fluido nesse espaço está associado a uma drenagem comprometida do sistema vascular – retina e coróide, e a uma diminuição da função do EPR (condicionamento da sua função de bomba pela hipóxia) (Figura 2).

Importância da coróide

A coroidopatia diabética, provável doença inflamatória associada a aumento da adesão de leucócitos e maior número de neutrófilos polimorfonucleares, está associada a áreas de perda vascular. Observa-se frequentemente diminuição da vascularização coroideia subfoveal. Estudos com *swept source* - OCT (SS-OCT) documentam tortuosidade e perda dos vasos intermédios e de grande calibre nas camadas de Sattler e de Haller (Figura 3).

As variações observáveis na espessura da coróide após determinadas terapêuticas, como o uso de anti-VEGF no EMD, carecem ainda de estudos mais detalhados. É mais frequente a diminuição dessa espessura.

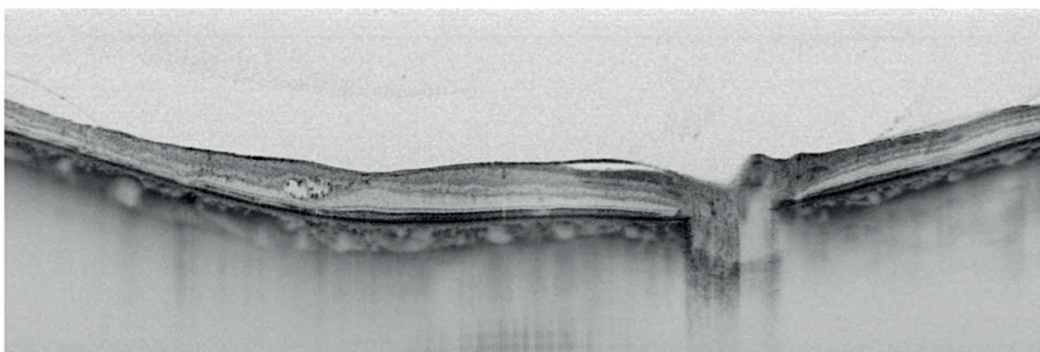


Fig. 3 | EMD com tração vítreomacular; irregularidades dos vasos coróideus

Interface vítreo-retiniana

No EMD a relação existente entre o vítreo e a superfície interna da retina é caracterizada por uma maior aderência, com áreas mais extensas de contacto. Esta relação vítreo-retina manifesta-se de duas formas: - por um efeito mecânico apenas; - por forças com efeito na competência dos capilares e consequente extravasão de fluidos. O aumento da reactividade das células da glia poderá estar na origem da proliferação epiretiniana. As forças de tracção exercidas poderão também ter um papel regulador na tensão de oxigénio intraocular (hipóxia).

A vitrectomia via pars plana estará indicada em certos casos por forma a aliviar estas forças, melhorando a oxigenação e aliviando o factor mecânico (Figuras 4 e 5).

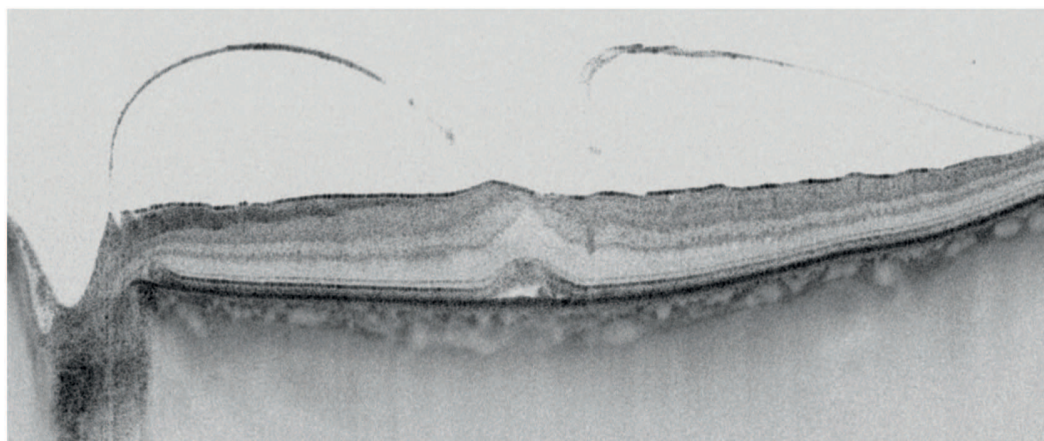


Fig. 4 | EMD com tracção vítreomacular, membrana epiretiniana.

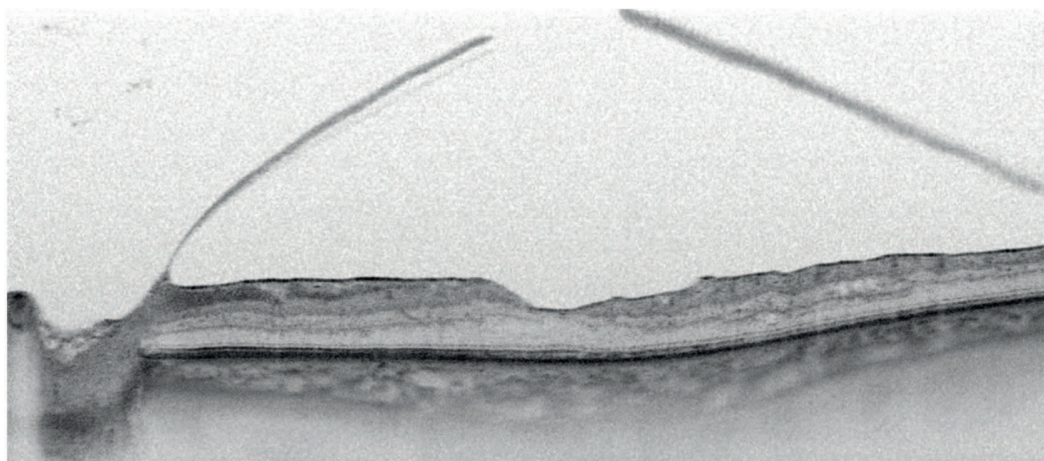


Fig. 5 | EMD com tracção vítreomacular, membrana epiretiniana.

Referências

1. Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, Bressler SB, Scott IU: DRCR.net. Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol*. 2008;146:649-655, 655.
2. Chalam KV, Bressler SB, Edwards AR, et al. for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Retinal Thickness in People with Diabetes and Minimal or No Diabetic Retinopathy: Heidelberg Spectralis Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Dec; 53(13): 8154-8161.
3. Browning DJ, Fraser CM: The predictive value of patient and eye characteristics on the course of subclinical diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:149-154.
4. Pires I, Santos AR, Nunes S, Lobo C, Cunha-Vaz J: Subclinical macular edema as a predictor of progression to clinically significant macular edema in type 2 diabetes. *Ophthalmologica*. 2013;230:201-206.
5. Friedman SM, Almukhtar TH, Baker CW, et al. Topical nepafenac in eyes with noncentral diabetic macular edema. *Retina*. 2015;35:944-956.
6. Matthias Bolz M, Lammer J, Deak G, et al. Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. SAVE: a grading protocol for clinically significant diabetic macular oedema based on optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:1612-1617.
7. Dolz-Marco R, Abreu-González R, Alonso-Plasencia M, Gallego-Pinazo R: Treatment decisions in diabetic macular edema based on optical coherence tomography retinal thickness map: LET classification. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252:1687-1688.
8. Vujosevic S, Varano M, Egan C et al. Relevance of Retinal Thickness Changes in the OCT Inner and Outer Rings to Predict Progression to Clinical Macular Edema: An Attempt of Composite Grading of Macular Edema. *Ophthalmic Res*. 2016;55:19-25.
9. Bandello F, Tejerina AN, Vujosevic S, et al. Retinal layer location of increased retinal thickness in eyes with subclinical and clinical macular edema in diabetes type 2. *Ophthalmic Res*. 2015;54:112-117.
10. Cunha-Vaz J, Santos T, Ribeiro L, et al. OCT-Leakage: A New Method to Identify and Locate Abnormal Fluid Accumulation in Diabetic Retinal Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:6776-6783.
11. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. The Relationship between OCT-measured Central Retinal Thickness and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2007 March ; 114(3): 525-536.
12. Itoh Y; Petkovsek D; Kaiser PK, et al. Optical Coherence Tomography Features in Diabetic Macular Edema and the Impact on Anti-VEGF Response. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2016; 47, 10: 908-913.
13. Ashraf M, Souka A, Adelman R. Predicting outcomes to anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy in diabetic macular oedema: a review of the literature. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:1596-1604.

9

Qual a importância do OCT angio no EMD?

Cláudia Farinha, João Figueira, Rufino Silva

A introdução do OCT angio, ou OCTA, permitiu pela primeira vez a observação detalhada do fluxo sanguíneo das diferentes redes vasculares da retina e coróide sem necessidade de administração de contraste. Além disso, o OCTA veio permitir a observação claramente individualizada dos plexos superficial e profundo da retina a nível macular, com um detalhe até agora inexistente. A separação dos diferentes plexos capilares é algo que, por exemplo, não é possível com a angiografia fluoresceínica (AF). A AF tem sido ao longo dos anos fundamental no diagnóstico e orientação terapêutica de doentes com retinopatia diabética (RD) com ou sem edema macular diabético (EMD), no entanto, este é um meio de diagnóstico invasivo que deve ser realizado com cuidado neste grupo de doentes, uma vez que doentes com RD mais avançada tendem a ter patologia crónica grave como insuficiência renal ou doença cardiovascular subclínica^{1,2}. A grande vantagem do OCTA reside assim no facto de, de uma forma não invasiva, permitir a obtenção de imagens do fluxo sanguíneo da retina e coróide e, acima de tudo, a segmentação e estratificação dos diferentes plexos vasculares de uma forma tridimensional. Este facto permite a obtenção e análise simples de imagens *en face* dos diferentes plexos vasculares da retina, e análise simultânea do B-scan convencional^{1,2}.

A análise de olhos com retinopatia diabética por OCTA revelou que esta tecnologia permite avaliar mais facilmente as alterações microvasculares, nomeadamente a presença e desenvolvimento de vasos telangiectásicos, de *loops* e tortuosidade capilar, de *intraretinal vascular abnormalities* (IRMAs), e de amputação e *dropout* capilar, ou seja de áreas de isquémia capilar macular^{2,4} (Figura 1). Os microaneurismas são detetados pelo OCTA, embora de forma menos consistente quando comparado com a AF, numa taxa de cerca de 62,0%. Tal sucede por, provavelmente, apresentarem um fluxo demasiado lento ou turbulento, e portanto fora dos limiares de deteção do OCTA^{2,5}. Quando detetados, os microaneurismas são observados como dilatações saculares ou fusiformes dos capilares, estão presentes em ambos os plexos retinianos, embora em maior quantidade no profundo, e geralmente localizam-se em redor das áreas de *dropout* capilar¹ (Figura 2). Um estudo recente por Hasegawa N. *et al* demonstrou ainda que a densidade e distribuição de microaneurismas no plexo profundo se correlacionou com a área de EMD e, nomeadamente, com a presença de edema macular

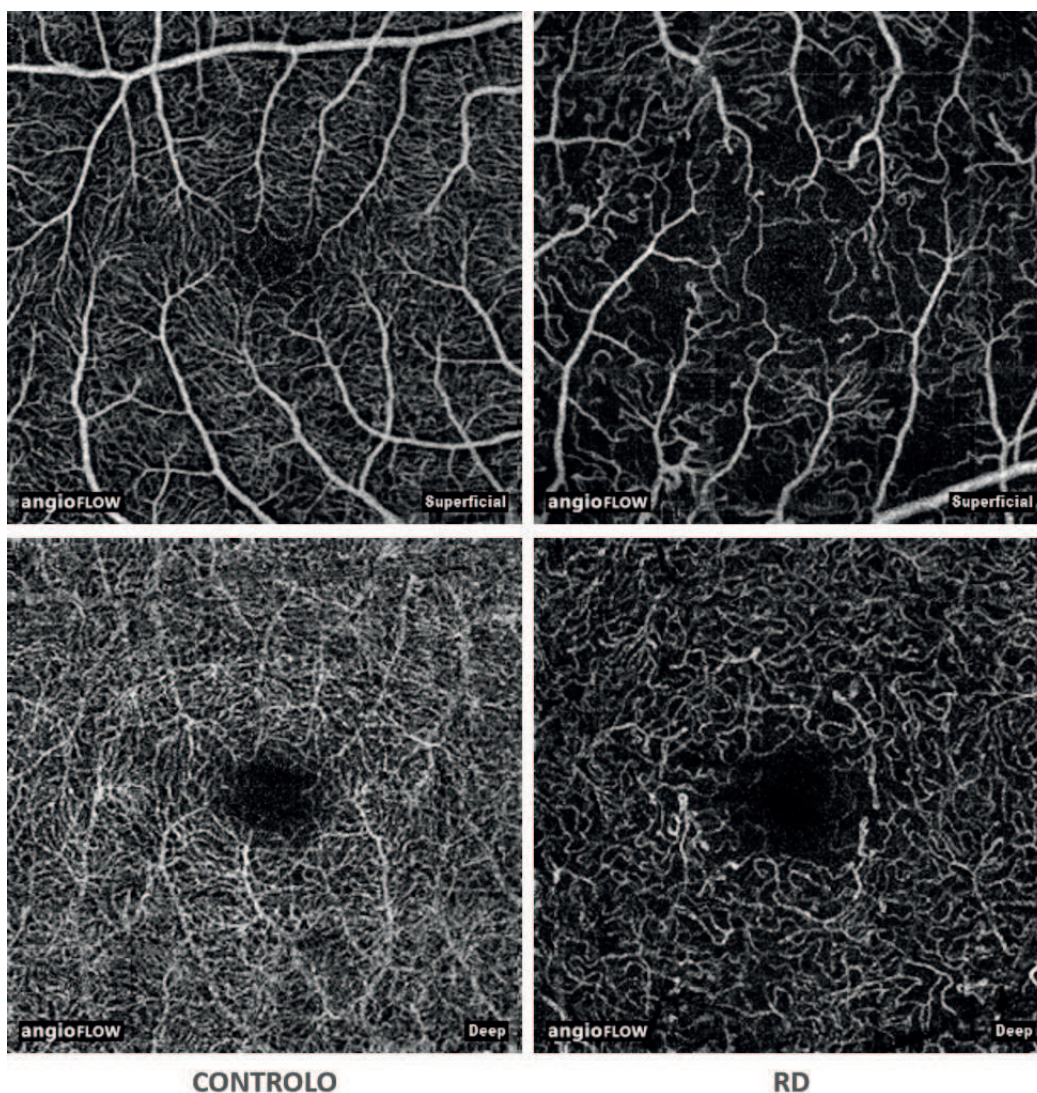


Fig. 1 OCTA de um controlo saudável (à esquerda) comparado com um doente com RD sem edema macular (à direita). Em ambos os plexos superficial e profundo observa-se alargamento da área avascular central, alargamento dos espaços intercapilares com dropout capilar, redução da densidade vascular, vasos telangiectásicos e microaneurismas.

do tipo cistóide, mas não a densidade de microaneurismas no plexo superficial, estabelecendo assim uma associação fisiopatológica entre as alterações do plexo profundo detetadas por OCTA e o aparecimento de EMD^{3,6}. As alterações vasculares relacionadas com a RD parecem ocorrer primariamente e/ ou ser predominantes a nível do plexo profundo, por outro lado as áreas de dropout capilar parecem ocorrer predominantemente no plexo superficial^{1,2}. Algumas destas alterações estão presentes mesmo em olhos sem retinopatia diabética aparente. O EMD é observado no OCTA pela presença de espaços arredondados, sem perfusão, o que pode gerar confusão com áreas de isquémia capilar, contudo a análise

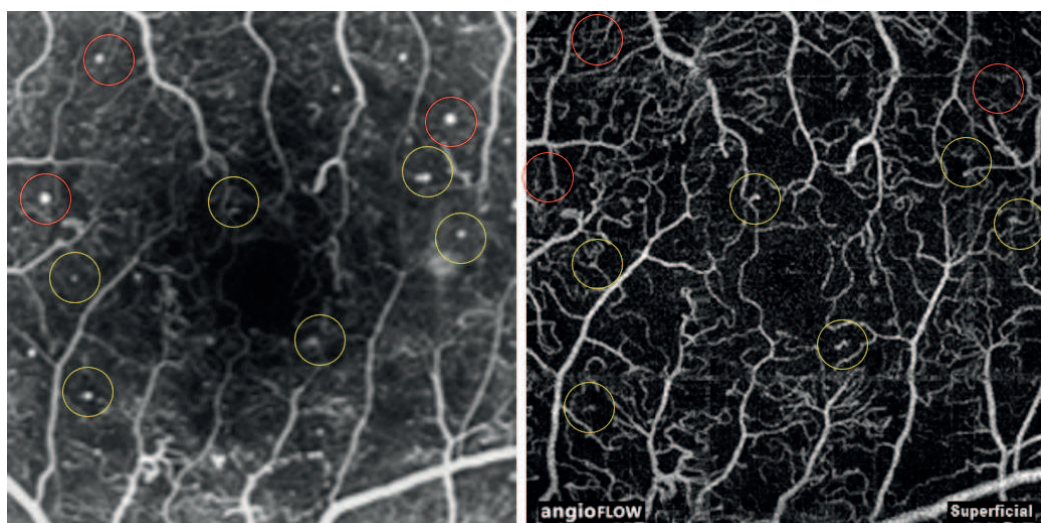


Fig. 2 AF e respetivo OCTA na RD. Embora vários microaneurismas sejam detetados quer pela AF quer pelo OCTA (a amarelo), outros não são detetados no OCTA embora sejam bem visíveis na AF (a vermelho).

simultânea da imagem *en face* com o B-scan ajuda a diferenciar uma da outra. Além disso, na imagem *en face* do OCTA os espaços cistóides apresentam características típicas como aspeto arredondado/ alongado e aparecem totalmente a negro (por ausência completa de sinal), enquanto as áreas de isquémia têm um aspeto mais acinzentado e bordos mais irregulares⁷ (Figura 3).

Outra vantagem do OCTA é a capacidade para quantificar fluxos, densidades vasculares ou áreas de isquémia, incluindo a área da zona foveal avascular, já disponível em vários *softwares*. O OCTA parece aliás ser superior à AF na deteção e conseqüente quantificação destas áreas de isquémia, que por sua vez se

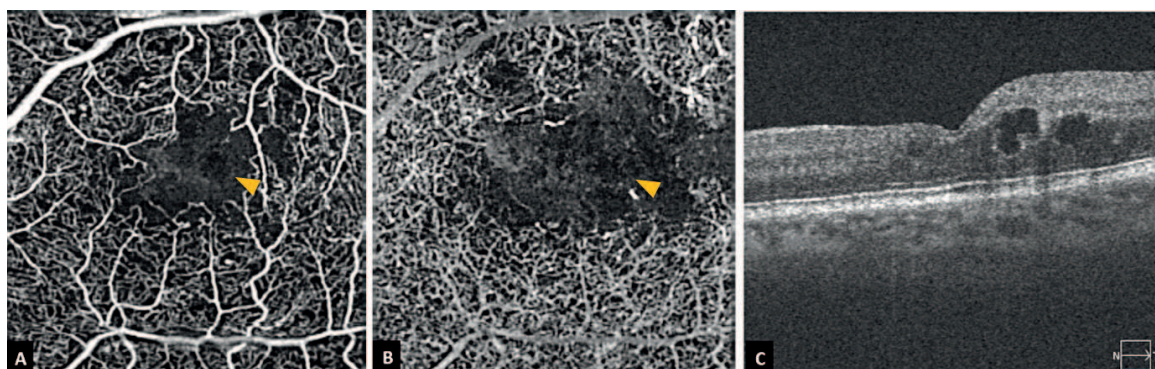


Fig. 3 Retinopatia diabética com edema macular. **A)** O plexo superficial mostra alargamento da zona foveal avascular, dropout e amputação capilar, vasos tortuosos e microaneurismas **B)** O alargamento da zona foveal avascular é mais evidente no plexo profundo, com maior disrupção capilar. **C)** O B-scan do OCT demonstra a presença de EMC, que é visível nas imagens *en face* como áreas arredondadas e totalmente sem sinal (setas amarelas).

traduzem clinicamente no grau de gravidade da maculopatia diabética^{2,4}. Um estudo mostrou que a área foveal avascular é superior em ambos os plexos em doentes com RD quando comparados com controlos saudáveis, a densidade da área vascular e a densidade de comprimento vascular dos dois plexos também são significativamente inferiores em doentes com RD, e tem tendência a diminuir com a progressão da doença. Além disso, demonstraram ainda haver correlação entre a área da zona foveal avascular e a densidade de comprimento vascular, e a acuidade visual⁸.

Outros estudos focaram-se na resposta terapêutica a anti-VEGF no EMD e as características observadas no OCTA, bem como sobre o seu valor preditivo^{3,9}. A análise da isquémia macular por OCTA com diminuição da densidade vascular e alargamento e disrupção da zona foveal avascular, em especial no plexo profundo, pode por exemplo, explicar a ausência de recuperação funcional após tratamento do EMD, ou mesmo ajudar a prever à partida a resposta destes doentes quando se inicia tratamento. Lee J. *et al* demonstraram que o número total de microaneurismas e a área da zona foveal avascular eram superiores, e a densidade de fluxo vascular no plexo profundo era significativamente menor em doentes com EMD e má resposta a tratamento com anti-VEGF, comparado com bons respondedores. Além disso, estas diferenças entre bons e maus respondedores só se verificaram para o plexo profundo e não para o superficial³. Outros estudos mostraram também que locais de disrupção do plexo profundo no OCTA se co-localizam com zonas de dano a nível dos fotorreceptores e de disrupção da camada plexiforme externa no SD-OCT convencional. Estima-se que cerca de 15% do fornecimento de oxigénio aos fotorreceptores é suprido pelo plexo profundo, o que explicará esta associação³. O OCTA fornece assim todo um novo conjunto de informação clínica, permitindo a análise de novos parâmetros que no futuro podem vir a ser biomarcadores úteis e preditivos de resposta terapêutica no tratamento do EMD^{3,4}.

O OCTA, no entanto, não fornece informações dinâmicas no que toca ao derrame, componente fundamental do EMD. No entanto, as alterações já referidas permitem avaliar o grau de lesão vascular macular associada à retinopatia diabética, e a utilização concomitante de B-scans de OCT convencionais permite avaliar a presença de fluido retiniano e a sua variação ao longo do tempo e em resposta às terapêuticas instituídas. O OCTA permite assim um seguimento rápido e adequado à prática clínica, no que toca ao estadiamento e progressão da maculopatia diabética, e avaliação da resposta do EMD ao tratamento.

Uma palavra final em relação ao OCTA na retinopatia diabética proliferativa: de um modo geral o OCTA ainda não permite a deteção rotineira de neovasos, no entanto, a deteção de neovasos no pólo posterior é possível através de OCTA e a sua anatomia, ao não ser mascarada pelo derrame de fluoresceína, é inclusivamente melhor avaliada (Figura 4). A sua regressão em resposta ao tratamento e eventual reativação também é possível de analisar através de

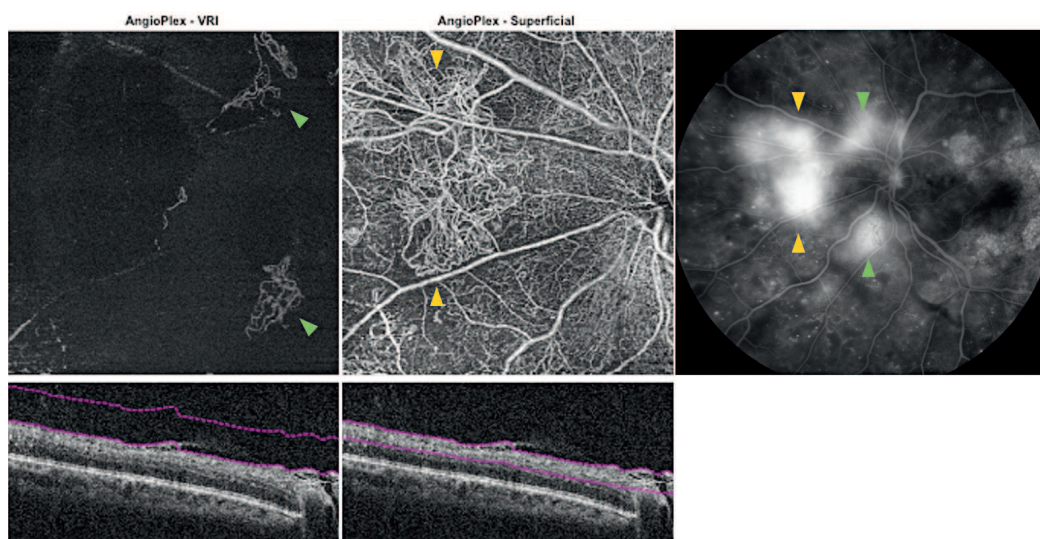


Fig. 4 OCTA e AF na RDP. A segmentação a nível da interface vítreo-retiniana (à esquerda) e a segmentação a nível do plexo superficial (ao centro) mostram a presença de neovasos em toda a sua extensão e com grande detalhe anatómico (setas verdes e amarelas). De notar que a sua morfologia e vascularização é muito melhor captada pelo OCTA do que pela AF, visto nesta estarem mascarados pelo derrame intenso.

OCTA e sem necessidade de recorrer a AF1. Além disso, existem já protótipos de software que permitem obter imagens compostas do pólo posterior e média periferia^{4,7}, e é expectável que à medida que esta tecnologia evolui maior será a área analisada, dispensando ainda mais a necessidade de recorrer rotineiramente à angiografia tradicional.

Referências

1. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study. *Am J Ophthalmol*; 2015;160(1):35–44.e1.
2. Couturier A, Mané V, Bonnin S, et al. Capillary Plexus Anomalies in Diabetic Retinopathy on Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*; 2015;35(11):2384–91.
3. Lee J, Moon BG, Cho AR, Yoon YH. Optical Coherence Tomography Angiography of DME and Its Association with Anti-VEGF Treatment Response. *Ophthalmology*; 2016;123(11):2368–75.
4. de Barros Garcia JMB, Isaac DLC, Avila M. Diabetic retinopathy and OCT angiography: clinical findings and future perspectives. *Int J Retin Vitri*; 2017;3(1):14.
5. Parravano M, De Geronimo D, Scarinci F, et al. Diabetic Microaneurysms Internal Reflectivity on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography Detection. *Am J Ophthalmol*; 2017;179:90–6.
6. Hasegawa N, Nozaki M, Takase N, et al. New insights into microaneurysms in the deep

- capillary plexus detected by optical coherence tomography angiography in diabetic macular edema. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(9):348–55.
7. Stanga PE, Papayannis A, Tsamis E, et al. New Findings in Diabetic Maculopathy and Proliferative Disease by Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography. *Dev Ophthalmol.* 2016;56:113–21.
 8. Samara WA, Shahlaee A, Adam MK, et al. Quantification of Diabetic Macular Ischemia Using Optical Coherence Tomography Angiography and Its Relationship with Visual Acuity. *Ophthalmology.* 2017;124(2):235–44.
 9. Ghasemi Falavarjani K, Iafe NA, Hubschman JP, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of the foveal avascular zone and macular vessel density after anti-VEGF therapy in eyes with diabetic macular edema and retinal vein occlusion. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(1):30–4.

10

Qual o papel da coroideia no EMD?

Lilianne Duarte, Marta Vila Franca, Diogo Cabral, João Nascimento

Desde a descrição de Cunha-Vaz¹ das barreiras hematorretinianas e suas implicações na fisiopatologia das doenças da retina, vários estudos têm tentado identificar as alterações na coróide na doença diabética (coroidopatia diabética) e relação com a retinopatia diabética.

A coróide é a porção da túnica vascular média do globo ocular situada entre a retina e a *lamina fusca*, posteriormente à *ora serrata*². Histologicamente, é constituída por vasos sanguíneos, tecido conjuntivo laxo, melanócitos e neurónios coróideus. A organização dos vasos sanguíneos, provenientes da divisão das artérias ciliares curtas, permitiu uma divisão empírica da coróide em três camadas vasculares de diâmetro sucessivamente menor, da esclera para a retina: Haller (vasos grandes), Sattler (vasos médios) e coriocapilar (vasos pequenos)³. Na coriocapilar, o lúmen vascular é discretamente superior ao de um capilar típico, o que torna difícil a individualização dos capilares entre si em estudos imagiológicos do polo posterior. A principal função fisiológica da coróide é prover oxigénio e nutrientes às camadas externas da retina, muito em particular às regiões de elevada atividade metabólica, como a região foveal central. Por sua vez, a vitalidade e fenestrações da coriocapilar dependem da secreção ativa de VEGF (vascular endothelial growth factor) pelo epitélio pigmentado da retina (EPR)². Este mutualismo retina externa/coriocapilar leva alguns autores a considerarem-nas uma unidade *tapetoretinana*⁴. Assim, seria expectável que alterações patológicas da retina externa estejam frequentemente associadas a alterações ao nível da coróide. Contudo, compreender se as alterações encontradas são primárias ou secundárias é um dos grandes desafios atuais.

Estudos histológicos identificaram várias alterações que ocorrem na coróide do diabético, semelhantes às encontradas na retina como: espessamento da membrana basal dos vasos, estreitamento ou isquémia da coriocapilar, remodelação vascular com tortuosidade e ansas, aneurismas e neovascularização coróideia⁴⁻¹⁰.

Os exames angiográficos com Verde de Indocianina mostram atraso no preenchimento vascular, hipocianescência lobular e evidência de microaneurismas^{11,12}, e na fluxometria por laser doppler foi demonstrada uma redução do fluxo e volume sanguíneo da coróide em doentes com retinopatia diabética não proliferativa e proliferativa¹³. A camada vascular mais frequentemente envolvida

é a coriocapilar, numa fase inicial, na periferia e, mais tarde, entre o equador e a *ora serrata*. Do conjunto destes trabalhos surgiu a hipótese de que alterações da coriocapilar poderiam preceder o desenvolvimento da retinopatia diabética por isquémia e aumento da secreção de VEGF pelo EPR. Contudo, à data destes trabalhos não era possível responder a estas perguntas de forma não invasiva.

Com a evolução tecnológica que foi a Tomografia Ótica de Coerência (OCT) e mais recentemente a *Enhanced Depth Imaging* (EDI), o OCT -*Swept Source* (SS) e o OCT-A, tem sido possível uma melhor visualização da coróide, seu limite escleral de forma não invasiva e alterações vasculares^{2,14,15}. Vários estudos têm sido publicados, visando particularmente as variações de espessura da coróide na tentativa de correlacionar com a doença diabética retiniana. No entanto os resultados não são conclusivos e às vezes não são consistentes como descrevem algumas revisões da literatura^{3,16,17}. Alguns autores descrevem uma diminuição da espessura da coróide, mas outros, em contrapartida, descrevem um aumento da mesma. No caso do edema macular diabético (EMD) alguns autores referem que a coróide está diminuída em espessura^{18,19}, enquanto que outros referem um aumento²⁰. Alguns autores sugerem que as alterações na espessura da coróide poderão ser correlacionadas com alterações morfológicas da vasculatura representando um estado funcional da mesma em resposta ou como responsável pelas alterações na retina e EMD^{21,22}. Duarte *et al.*²² demonstraram num estudo piloto alterações morfológicas focais na coróide no EMD, correlacionáveis com as alterações subjacentes da retina, compatíveis com os achados histológicos descritos na coroidopatia diabética. Sugerem o envolvimento da coróide na fisiopatologia do EMD, seja como processo inicial em que há alterações de fluxo e isquémicas principalmente da coriocapilar levando à disfunção da retina externa com conseqüente libertação de fatores pró-inflamatórios e angiogénicos, seja como processo de recurso em resposta a uma retina subjacente em sofrimento com aumento do diâmetro dos grandes vasos da coróide e aproximação da coriocapilar e retina. Trabalhos com uso do OCT-SS *en face*, como o de Murakami *et al.*²³, descrevem com pormenor e reprodutibilidade alterações de remodelação vascular na coroidopatia diabética (vasos irregulares, tortuosos e em rosário).

De igual modo, a variação da espessura da coróide (EC) em relação com o tratamento instituído é fonte de controvérsia. Se alguns autores não encontraram diferenças estatisticamente significativas, a curto prazo, após fotocoagulação laser no edema macular diabético^{24,25}, noutra contexto, outro grupo observou uma diminuição estatisticamente significativa da EC após tratamento com anti-VEGF^{26,27} e colocou a hipótese de o aumento da espessura central da coróideia ser um indicador de melhor resposta ao tratamento.

A variabilidade dos resultados também se deve à diversidade das amostras e análises em que nem sempre são correlacionados com todos os fatores que podem ter um papel na medição da EC como a duração da diabetes e retinopatia, severidade da retinopatia, idade ou fatores sistémicos

Outra razão está relacionada com a região estudada: estudos por OCT estudam o polo posterior, enquanto que a coroidopatia diabética observada em histopatologia e microscopia especular tem sobretudo extensão pós-equatorial.

O real papel da coróide ainda está por ser esclarecido havendo a necessidade de mais estudos homogêneos, longitudinais e com atenção aos fatores confundidores, tentando relacionar as alterações de espessura com alterações morfológicas da coróide com a retina subjacente.

Referências

1. Cunha-Vaz JG. The blood-retinal barriers. *Doc Ophthalmol*. 1976;41(2):287-327.
2. Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: Imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(5):387-429.
3. Campos A, Campos EJ, Martins J, Ambrósio AF, Silva R. Viewing the choroid: where we stand, challenges and contradictions in diabetic retinopathy and diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2017; 95 (5), 446–459.
4. Cao J, McLeod S, Merges CA, Luty GA. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(5):589-97.
5. Hidayat AA, Fine BS. Diabetic choroidopathy. Light and electron microscopic observations of seven cases. *Ophthalmology*. 1985;92(4):512-22.
6. Saracco JB, Gastaud P, Ridings B, Ubaud CA. [Diabetic choroidopathy (author's transl)]. *J Fr Ophtalmol*. 1982;5(4):231-6.
7. Fryczkowski AW, Sato SE, Hodes BL. Changes in the diabetic choroidal vasculature: scanning electron microscopy findings. *Ann Ophthalmol*. 1988;20(8):299-305.
8. McLeod DS, Luty GA. High-resolution histologic analysis of the human choroidal vasculature. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(11):3799-3811.
9. Luty GA. Effects of Diabetes on the Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:81-87.
10. Fukushima I, McLeod DS, Luty GA. Intrachoroidal microvascular abnormality: a previously unrecognized form of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(4):473-87.
11. Shiragami C, Shiraga F, Matsuo T, Tsuchida Y, Ohtsuki H. Risk factors for diabetic choroidopathy in patients with diabetic retinopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(6):436-442.
12. Dimitrova G, Kato S, Tamaki Y, et al. Choroidal circulation in diabetic patients. *Eye (Lond)*. 2001;15(Pt 5):602-607.
13. Schocket LS, Brucker AJ, Niknam RM, Grunwald JE, DuPont J, Brucker AJ. Foveolar choroidal hemodynamics in proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. 2004;25(2):89-94.
14. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retin Vitr*. 2015;1(1):5.
15. Spaide RF, Koizumi H, Pozonni MC. Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):496-500.
16. Melancia D, Vicente A, Cunha JP, Abegão Pinto L, Ferreira J. Diabetic choroidopathy: a review of the current literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016.
17. Luty GA. Diabetic choroidopathy. 2017. doi:10.1016/j.visres.2017.04.011.

18. Wood A, Binns A, Margrain T, et al. Retinal and choroidal thickness in early age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(6):1030-1038.e2.
19. Querques G, Lattanzio R, Querques L, et al. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography in Type 2 Diabetes. 2012;53:6017-6024.
20. Kim JT, Lee DH, Joe SG, Kim JG, Yoon YH. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(5):3378-3384.
21. Adhi M, Brewer E, Waheed NK, Duker JS. Analysis of morphological features and vascular layers of choroid in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(10):1267-74.
22. Duarte L, Ruão M, Gallego R. Focal choroidal changes on diabetic macular edema. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(S255):Published abstract EVER2015.
23. Murakami T, Uji A, Suzuma K, et al. In vivo choroidal vascular lesions in diabetes on swept-source optical coherence tomography. *PLoS One*. 2016;11(8):1-14.
24. Zhang Z, Meng X, Wu Z, et al. Changes in Choroidal Thickness After Panretinal Photocoagulation for Diabetic Retinopathy: A 12-Week Longitudinal Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(4).
25. Cho GE, Cho HY, Kim YT. Change in subfoveal choroidal thickness after argon laser panretinal photocoagulation. *Int J Ophthalmol*. 2013;6(4):505-9.
26. Laíns I, Figueira J, Santos AR, et al. Choroidal thickness in diabetic retinopathy: the influence of antiangiogenic therapy. *Retina*. 2014;34(6):1199-207.
27. Lee SH, Kim J, Chung H, Kim HC. Changes of choroidal thickness after treatment for diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. 2014;39(7):736-44.

11

Qual a importância da ecografia no EMD?

Filomena Pinto, Maria da Luz Cachulo

INTRODUÇÃO

A ecografia oftálmica (ECO) é um exame imagiológico estrutural não invasivo que permite estudar, de uma forma dinâmica e em tempo real, o globo ocular (GO) e a órbita anterior. Na doença ocular diabética assume particular importância na presença de opacidade dos meios e na avaliação pré-vitrectomia, identificando possíveis alterações morfo-estruturais associadas¹⁻⁹.

O modo B (Bidimensional) permite identificar a morfologia e topografia das lesões e o modo A (Amplitude) avaliar o seu perfil acústico (refletividade, estrutura interna e atenuação do som). O exame cinético é fundamental para o diagnóstico e monitorização da patologia da interface vítreo-retiniana (IVR), tão frequente na retinopatia diabética^{10,11}.

ACHADOS ECOGRÁFICOS NA RD

1. Descolamento Posterior do Vítreo (DPV)^{1,2,4,11-14}

No DPV completo ou total, a hialoideia posterior (HP) encontra-se totalmente separada da retina e do disco ótico (DO), exceto na base do vítreo, identificando-se no exame ecográfico como uma delgada membrana de refletividade média (Figura 1A) com amplos movimentos ondulantes e sem qualquer ligação

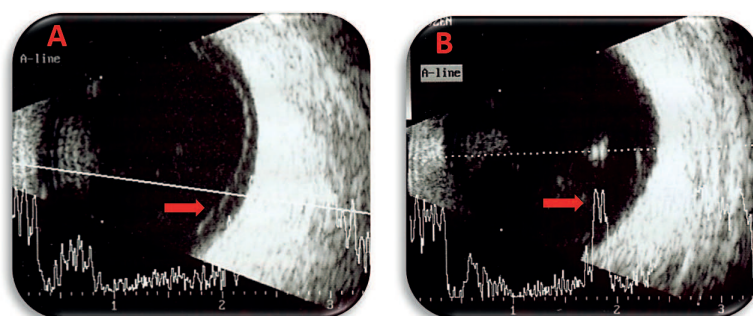


Fig. 1 | DPV: **A)** Hialoideia Posterior – membrana de refletividade média (seta); **B)** anel de Weiss - duplo eco (seta).

ao DO. A sua mobilidade diminui em determinadas condições, nomeadamente na RD, trauma e uveíte. A identificação do anel de Weiss como uma interface dupla mais hiperrefletiva no eixo visual, confirma a separação peripapilar (Figura 1B). No contexto da retinopatia diabética proliferativa (RDP), a presença de um DPV completo pode constituir um fator de proteção e melhor prognóstico, considerando que o afastamento da retina da HP diminui o risco de progressão da neovascularização em direção ao vítreo.

No **DPV incompleto ou parcial** há evidência de pontos de adesão vítreo-retiniana (Figura 2A) que, tracionando a retina, podem condicionar o aparecimento de soluções de continuidade como rasgaduras, buracos e/ou descolamentos da retina. A rasgadura da retina identifica-se como uma interface linear hiperrefletiva com origem na superfície interna do GO que se estende para a cavidade vítrea. É possível, através do exame cinético e com ganho elevado, identificar o vítreo aderente à rasgadura (Figura 2B).

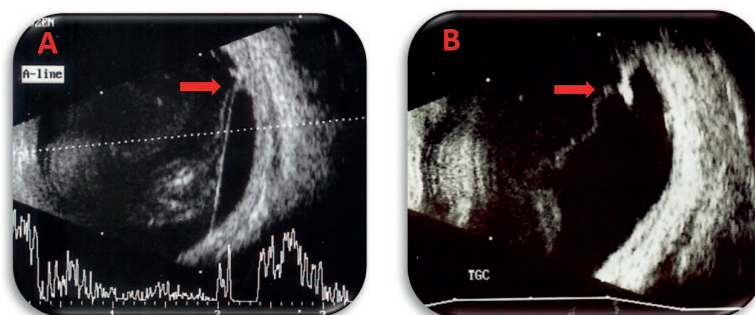


Fig. 2 | DPV: **A)** adesão VR com tração (seta); **B)** rasgadura retiniana com tração (seta).

2. Vitreosquisis posterior^{1,2,15-17}

A vitreosquisis posterior (VP) corresponde à separação do córtex vítreo posterior em dois ou mais folhetos. Ocorre nos DPV anómalos assim como em doentes com RDP e hemovítreo (HV) em que o vítreo posterior vascularizado sofre contração e separação em vários folhetos. Em modo B identificam-se membranas paralelas entre si de baixa/média refletividade, aderentes às zonas de proliferação fibrovascular (Figura 3).

3. Hemorragia do Vítreo^{1,2,4,18,19}

O HV constitui uma das principais complicações da RDP e, impedindo a visualização detalhada do polo posterior e média periferia, condiciona a identificação de outras alterações retinianas como o edema macular, a neovascularização ou as rasgaduras. Na ausência de um DPV a hemorragia ocorre para o vítreo, mas na sua presença o sangue pode ocupar também o espaço sub-hialoideu e ficar contido entre a retina e a HP. Nesta localização, não há lugar à formação de coágulos, apresentando-se a hemorragia fluída e com aspeto uniforme em modo B.

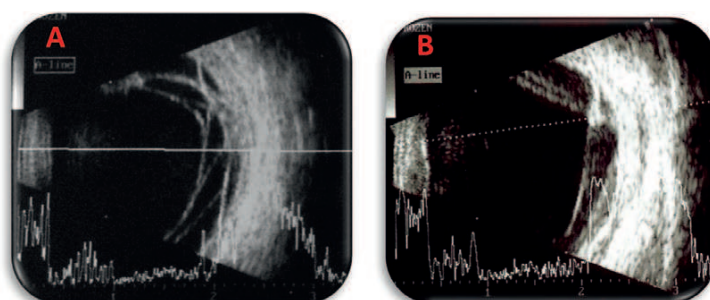


Fig. 3 | Vitreosquisis: bandas vítreas, paralelas entre si, associadas a DR tracional em B.

A ECO permite avaliar a densidade, a localização e a extensão da hemorragia, assim como identificar pontos de adesão VR, preferencialmente localizados ao nível das arcadas vasculares ou de proliferações neovasculares.

3.1. Hemorragia no gel vítreo

Hemorragias recentes caracterizam-se pela presença de múltiplos pontos e/ou bandas de refletividade baixa a média (Figura 3A).

Hemorragias mais antigas e organizadas caracterizam-se pela presença de interfaces de refletividade superior (Figura 3B) e que, assumindo o aspeto de membranas densas (Figura 3C), dificilmente se distinguem de um verdadeiro descolamento de retina (DR) (Figura 3D). O diagnóstico diferencial a favor de DR baseia-se na mobilidade da membrana, inserção na papila e amplitude dos ecos que se mantém alta mesmo na periferia.

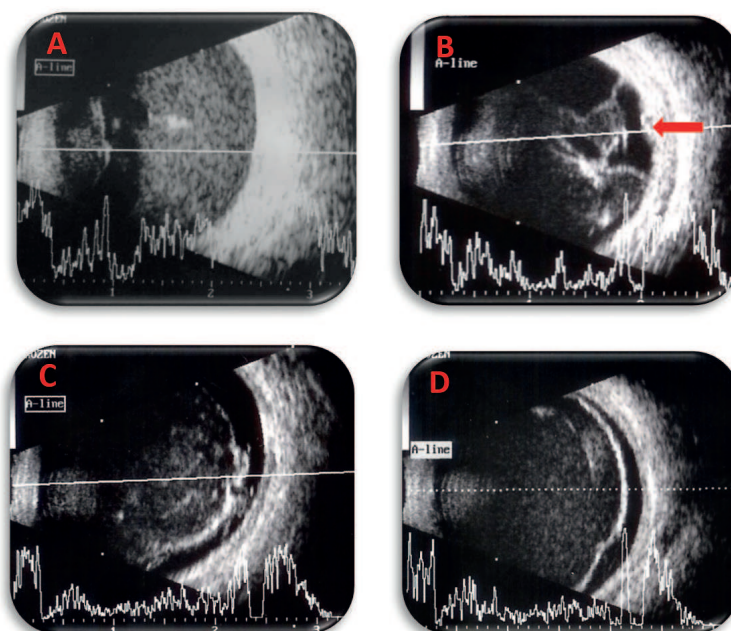


Fig. 3 | Hemovítreo: **A)** HV recente; **B)** HV organizado com membranas, aderência VR e espessamento macular (seta); **C)** HV com HP espessada; **D)** HV com DR.

3.2. Hemorragia sub-hialoideia

Na presença de um DPV, a coleção hemática pode ficar contida entre a HP e a retina (Figura 4A), assumindo um aspeto muito fluido, pouco refletivo e que não forma coágulos. Pode identificar-se um nível líquido posterior, mobilizável com a inclinação da cabeça, de superfície anterior plana e hiperrefletiva, que se denomina hifema posterior¹⁸ (Figura 4B).

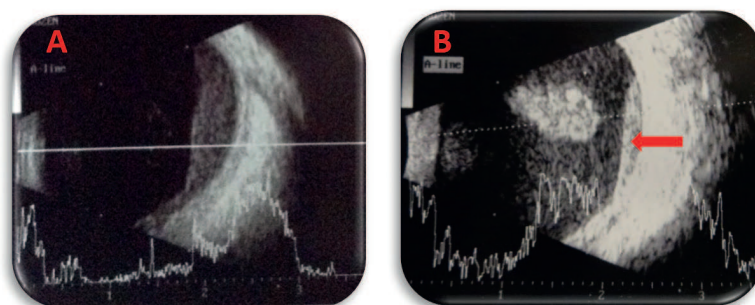


Fig. 4 | Hemorragia sub-hialoideia posterior com hifema posterior em B (seta).

3.3. Hemossuspensão

Em doentes vitrectomizados, a ocorrência de hemorragia para a cavidade vítrea apresenta-se sob a forma de múltiplas opacidades de baixa refletividade ocupando toda a sua extensão (Figura 5A) e em que, à semelhança do que acontece no espaço sub-hialoideu, não há a formação de coágulos. Na presença de uma hemossuspensão que condicione a observação do fundo ocular, a ECO poderá ajudar na exclusão da presença de um DR ou de uma proliferação neovascular periférica (Figura 5B).

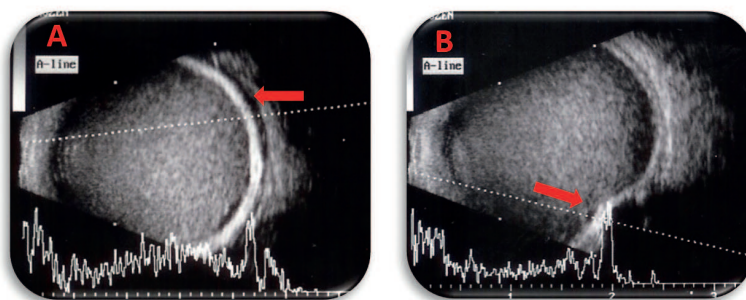


Fig. 5 | Hemossuspensão pós cirurgia de DR com *cerclage*: **A**) incidência transversal - crescente hiporrefletivo (seta); **B**) incidência longitudinal - indentação escleral (seta).

4. Retinopatia Diabética Proliferativa^{1,2,4}

A RDP caracteriza-se pela presença de áreas proliferação fibrovascular, preferencialmente localizadas na papila, zona peripapilar e arcadas vasculares. No disco ótico, identificam-se como interfaces membranosas hiperrefletivas, procidentes na cavidade vítrea, sob forma de um V invertido com o vértice na região papilar/peripapilar (Figura 6A). Na área macular, a proliferação surge sob a forma de um espessamento da parede com formação de bandas hiperrefletivas tangenciais à retina e habitualmente dispostas entre as arcadas vasculares superior e inferior (Figura 6B).

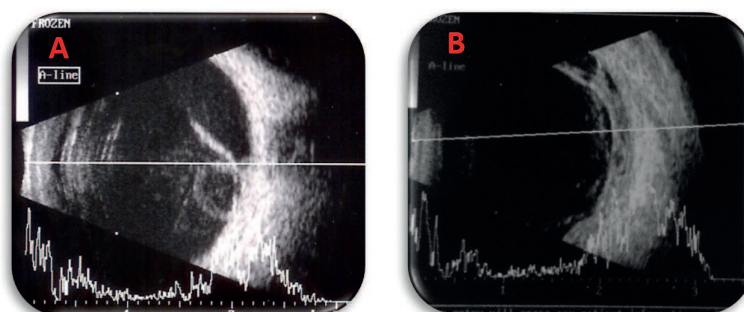


Fig. 6 | RDP: **A**) na papila, associada a HV; **B**) na área macular com tração.

5. Descolamento de Retina Tracional (DRT)^{1,2,4}

No contexto de uma RDP, o DR está, frequentemente, associado à proliferação fibrovascular, à tração VR antero-posterior ou tangencial e ao HV. Apresenta-se sob a forma de trações múltiplas de base mais ou menos alargada e o exame ecográfico permite avaliar a sua localização, extensão e morfologia. A sua localização preferencial é peripapilar ou macular, entre as arcadas vasculares. Em extensão, pode variar entre pequenas trações com DR em tenda (Figura 7A) a trações mais extensas e muito refletivas com DR planalto (*table top* ou *plateau*) (Figura 7B). A incidência transversal vertical passando pela mácula é importante para identificar membranas que se estendem entre as arcadas (*bridging membrane*) (Figura 7C e 7D) e que não devem ser confundidas com DR em plateau (Figura 7B).

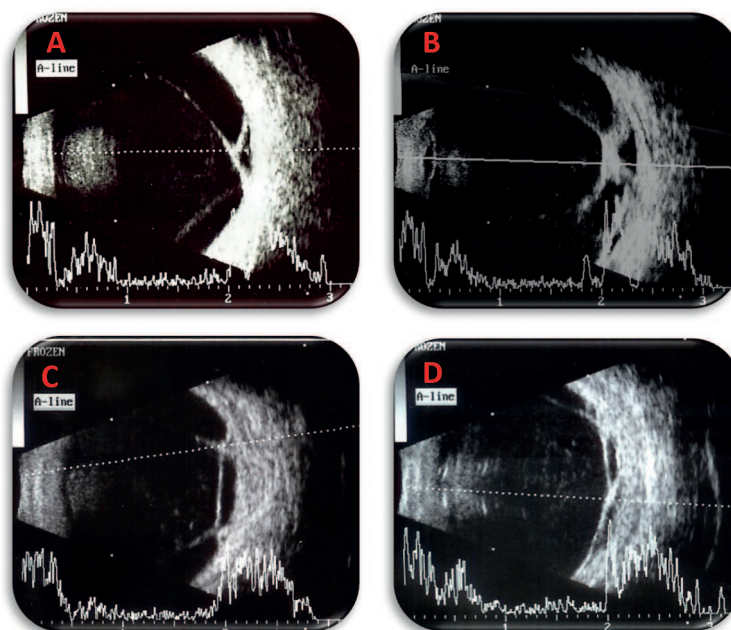


Fig. 7 | DR Tracional: A) em tenda; B) em *plateau*; C) e D) *bridging membrane*.

6. Edema Macular Diabético (EMD)^{1,2,4,7}

Na impossibilidade de visualizar o fundo ocular e de realizar outros exames como a angiografia fluoresceínica (AF) ou a tomografia de coerência ótica (OCT), o exame ecográfico com sondas de maior frequência (20 MHz), permite identificar o EMD. Apresenta-se sob a forma de um espessamento retino-coroideu na área macular (Figura 8A) (espaço compreendido entre a papila e o músculo reto externo, em incidência longitudinal direcionada para as 9H no OD e para as 3H no OE, ou lateral ao disco ótico em incidência axial horizontal). Em edemas de grandes dimensões com grandes espaços quísticos (Edema Macular Quístico - EMQ) pode identificar-se uma pequena área hiporrefletiva no seio do espessamento (Figura 8B). No descolamento seroso macular ou descolamento do epitélio pigmentado da retina (DEP), independentemente da sua etiologia, observa-se uma lesão de maiores dimensões em forma de cúpula com refletividade anterior elevada (retina) e hiporrefletiva no seu interior (Figura 8C e 8D).

Apesar de a ecografia não oferecer grande especificidade e/ou sensibilidade no diagnóstico diferencial com outras patologias que cursam com espessamento macular, no contexto do doente diabético com opacidade dos meios, a presença de espessamento macular, identificado através deste exame, pode ajudar a orientar o diagnóstico e tratamento.

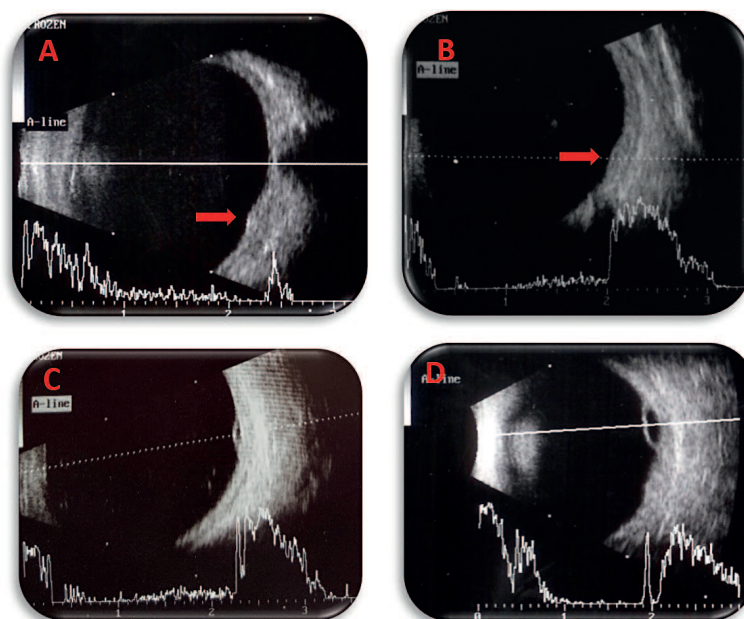


Fig. 8 | EMD: **A)** espessamento macular (seta) em incidência axial horizontal; **B)** espessamento macular com quisto (seta); **C)** descolamento seroso macular; **D)** DEP.

CONCLUSÃO

A ecografia oftálmica, realizada por oftalmologista experiente nesta técnica, recorrendo às várias incidências diagnósticas, usando sondas de maior resolução e nunca esquecendo o exame cinético, permite detetar, avaliar e seguir as múltiplas apresentações da doença ocular diabética. Assume especial importância perante a opacidade dos meios (catarata, hifema, hemovítreo), auxiliando na decisão terapêutica e contribuindo para a avaliação prognóstica pós tratamento.

Referências

1. Byrne SFGRL. *Ultrasound of the Eye and Orbit*. second. St. Louis, Missouri: Mosby; 2002.
2. Coleman DJ. *Ultrasonography of the Eye and Orbit*. second. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
3. Cachulo M. Que outros exames complementares de diagnóstico na retinopatia diabética? In: Henriques, J; Nascimento, J; Silva F, ed. 25 Perguntas e Respostas. Retinopatia Diabética, Novo Paradigma de Cuidados. first ed. Lisboa: GER. 2012:79-86.
4. Pinto F. *Atlas de Ecografia Oftálmica, Vol I - Ecografia do Segmento Posterior*. first ed. Lisboa: Thea; 2013.
5. McLeod D, Restori M. Ultrasonic examination in severe diabetic eye disease. *Br J Ophthalmol*. 1979;63(8):533-538. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/476027>.

Accessed July 17, 2017.

6. Hermsen V. The use of ultrasound in the evaluation of diabetic vitreoretinopathy. *Int Ophthalmol Clin.* 1984;24(4):125-141. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6389408>. Accessed July 17, 2017.
7. Hewick SA, Fairhead AC, Culy JC, Atta HR. A comparison of 10 MHz and 20 MHz ultrasound probes in imaging the eye and orbit. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(4):551-555. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1772108&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed July 12, 2014.
8. Parchand S, Singh R, Bhalekar S. Reliability of Ocular Ultrasonography Findings for Pre-surgical Evaluation in Various Vitreo-retinal Disorders. *Semin Ophthalmol.* 2014;29(4):236-241. doi:10.3109/08820538.2013.821506.
9. Han DP, Lewandowski M, Mieler WF. Echographic diagnosis of anterior hyaloidal fibrovascular proliferation. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1991;109(6):842-846. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1710443>. Accessed July 17, 2017.
10. Fisher YL, Slakter JS, Friedman RA, Yannuzzi LA. Kinetic ultrasound evaluation of the posterior vitreoretinal interface. *Ophthalmology.* 1991;98(7):1135-1138. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1891224>. Accessed July 12, 2014.
11. Kicová N, Bertelmann T, Irle S, Sekundo W, Mennel S. Evaluation of a posterior vitreous detachment: a comparison of biomicroscopy, B-scan ultrasonography and optical coherence tomography to surgical findings with chromodissection. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(4):e264-8. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02330.x.
12. Pinto F. Qual a importância da ecografia no estudo da interface vítreo-retiniana? In: Quintão T, ed. *A Interface Vítreo-Retiniana. Adesão Vitreo-Macular, Tracção Vitreo-Macular e Buraco Macular.* first ed. Lisboa: GER. 2014:119-124.
13. Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;242(8):690-698. doi:10.1007/s00417-004-0980-1.
14. Restori M. Imaging the vitreous: optical coherence tomography and ultrasound imaging. *Eye (Lond).* 2008;22(10):1251-1256. doi:10.1038/eye.2008.30.
15. Schwatz SD, Alexander R, Hiscott P, Gregor ZJ. Recognition of vitreoschisis in proliferative diabetic retinopathy. A useful landmark in vitrectomy for diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology.* 1996;103(2):323-328. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8594521>. Accessed July 29, 2017.
16. Chu TG, Lopez PF, Cano MR, et al. Posterior vitreoschisis. An echographic finding in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1996;103(2):315-322. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8594520>. Accessed July 17, 2017.
17. Sebag J. Vitreoschisis in Diabetic Macular Edema. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2011;52(11):8455. doi:10.1167/iovs.11-8333.
18. Ossoinig KC. Echographic detection and classification of posterior hyphemas. *Ophthalmologica.* 1984;189(1-2):2-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6472801>. Accessed July 17, 2017.
19. Kocabora MS, Gulkilik G, Yilmazli C, Taskapili M, Kocabora A. The predictive value of echography in diabetic vitreous hemorrhage. *Int Ophthalmol.* 2005;26(6):215-219. doi:10.1007/s10792-007-9043-z.

12

Qual o papel do controlo sistémico no edema macular diabético?

Maria da Luz Cachulo, Teresa Quintão

INTRODUÇÃO

São escassos os estudos epidemiológicos que avaliam, especificamente, os fatores de risco associados ao edema macular diabético (EMD). Porém, considera-se que o deficiente controlo da glicemia, assim como da tensão arterial, estão associados ao aparecimento e progressão desta entidade clínica¹.

O EMD partilha com a retinopatia diabética (RD), muitos dos seus conhecidos fatores de risco, apesar de algumas diferenças serem notáveis. Em primeiro lugar, o EMD é mais comum nos diabéticos tipo 2 do que nos tipo 1². Em segundo lugar, apesar do tempo de evolução da diabetes ser um importante fator de risco para o desenvolvimento do EMD³, alguns estudos demonstraram que essa associação não é tão forte como a que se evidencia para a RD⁴. Em terceiro lugar, a puberdade e a gravidez constituem reconhecidos fatores de risco para a RD⁵ mas, a sua associação com o EMD tem-se mostrado fraca⁶. Apesar destas diferenças, considera-se que os principais fatores de risco modificáveis para o EMD são similares aos que se consideram para a RD.

CONTROLO DA GLICEMIA

A hiperglicemia é considerado o principal determinante da doença microvascular diabética e um fator de risco major para o desenvolvimento do EMD. Alguns dos ensaios clínicos mais representativos nesta área demonstraram que um controlo glicémico mais intensivo pode reduzir para metade o risco do seu desenvolvimento⁷. Adicionalmente, este efeito benéfico persiste por anos após atingido esse controlo. Aos 18 anos de seguimento dos estudos DCCT/EDIC (*Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*), evidenciou-se uma persistência da redução do risco de complicações retinianas, incluindo o EMD, no grupo intensivamente tratado, suportando a teoria da memória metabólica e dando ênfase à importância da intervenção precoce⁸. Porém, a redução do risco de EMD foi inferior à reportada para a progressão no sentido da RD proliferativa (RDP) e diminuiu com o tempo⁸. As razões para este achado não

estão bem elucidadas mas podem estar relacionadas com diferentes vias patogênicas e metabólicas implicadas no desenvolvimento das duas condições.

Considera-se, hoje, que o alvo terapêutico do controlo metabólico apertado deve ser balanceado, tendo em conta o risco de hipoglicemia, especialmente no grupo de indivíduos mais idosos. Neste, não só o controlo glicémico mais agressivo pode não ser benéfico na redução do risco de retinopatia, como pode vir associado a uma maior taxa de mortalidade⁹.

As orientações terapêuticas atuais recomendam valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) alvo que variam entre 6,5 e 7,5%¹⁰, considerando-se também a importância do estabelecimento de alvos individualizados, tendo em conta, entre outros fatores, a idade, a progressão da doença e o risco de episódios de hipoglicemia.

CONTROLO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial (HTA) constitui outro importante fator de risco no desenvolvimento e progressão da RD¹¹⁻¹³, e do EMD⁵. Ao contrário do efeito benéfico prolongado reportado para o controlo metabólico adequado, o efeito protetor do controlo da TA pode reduzir rapidamente, assim que o controlo intensivo é interrompido¹⁴. Adicionalmente, uma revisão de Do *et al.*, em 2015, reportou que um controlo tensional agressivo reduziu ligeiramente o risco de desenvolvimento de RD mas não a sua progressão. Neste sentido, considera-se que um controlo tensional demasiado agressivo deve ser evitado¹⁵.

CONTROLO DOS LÍPIDOS SÉRICOS

A dislipidemia constitui um fator de risco pouco consistente para a RD¹⁶. Alguns estudos sugeriram uma forte associação entre os níveis séricos de lípidos e o EMD, mas não com a RD¹⁷, assim como uma associação com a presença de exsudados duros, aos quais se reconhece um papel central no EMD¹⁸. Estes resultados sugerem distintos efeitos da hiperlipidemia na patogénese da RD e do EMD. Apesar de uma meta-análise ter encontrado uma associação forte entre a concentração de lípidos séricos e o EMD, a redução dos seus níveis não se acompanhou de uma diminuição do risco do seu aparecimento¹⁹. Por outro lado, no estudo FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*), o fenofibrato mostrou ter efeito benéfico na redução, em 31% aos 5 anos, da necessidade de fotocoagulação laser focal nos indivíduos com EMD, independentemente do seu efeito na redução dos níveis de lípidos séricos²⁰. O potencial efeito protetor deste fármaco contra o EMD poderá estar relacionado com a redução do processo inflamatório retiniano²¹ e/ou a supressão da apoptose da neuroretina²².

OBESIDADE

Os dados de que se dispõe relativos à associação entre obesidade e EMD são inconsistentes e sugerem diferentes efeitos, dependendo do tipo de diabetes. Nos diabéticos tipo 1, um maior índice de massa corporal (IMC) e uma maior relação cintura-quadril, estão linearmente associados a um aumento do risco de RD²³. Pelo contrário, dados de estudos de coorte transversal em diabéticos tipo 2 mostraram uma relação inversa entre obesidade e RD ou EMD^{5,24}.

NEFROPATIA

A nefropatia, e particularmente a microalbuminúria, têm sido consideradas, em alguns estudos epidemiológicos, como fatores de risco independentes, no desenvolvimento do EMD². Adicionalmente, tem sido sugerido que a hemodiálise, em caso de doença renal terminal, pode reduzir o EMD²⁵.

Referências

1. Tan GS, Cheung N, Simo R, Cheung GC, Wong TY. Diabetic macular oedema. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(2):143-55.
2. 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.
3. Varma R, Bressler NM, Doan QV, Gleeson M, Danese M, Bower JK, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmology.* 2014;132(11):1334-40.
4. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology.* 2009;116(3):497-503.
5. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond).* 2015;2:17.
6. Egan AM, McVicker L, Heerey A, Carmody L, Harney F, Dunne FP. Diabetic retinopathy in pregnancy: a population-based study of women with pregestational diabetes. *J Diabetes Res.* 2015;2015:310239.
7. Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G, Lachin JM, Genuth S, Cleary P, et al. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med.* 2000;342(6):381-9.
8. Diabetes C, Complications Trial /Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G, Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, et al. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes.* 2015;64(2):631-42.
9. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2

- diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
10. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(2):CD009122.
 11. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321(7258):405-12.
 12. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86.
 13. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-53.
 14. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1565-76.
 15. Do DV, Wang X, Vedula SS, Marrone M, Sleilati G, Hawkins BS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD006127.
 16. Lim LS, Wong TY. Lipids and diabetic retinopathy. Expert opinion on biological therapy. 2012;12(1):93-105.
 17. Benarous R, Sasongko MB, Qureshi S, Fenwick E, Dirani M, Wong TY, et al. Differential association of serum lipids with diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2011;52(10):7464-9.
 18. Sasaki M, Kawasaki R, Noonan JE, Wong TY, Lamoureux E, Wang JJ. Quantitative measurement of hard exudates in patients with diabetes and their associations with serum lipid levels. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2013;54(8):5544-50.
 19. Das R, Kerr R, Chakravarthy U, Hogg RE. Dyslipidemia and Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology.* 2015;122(9):1820-7.
 20. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9600):1687-97.
 21. Chen Y, Hu Y, Lin M, Jenkins AJ, Keech AC, Mott R, et al. Therapeutic effects of PPARalpha agonists on diabetic retinopathy in type 1 diabetes models. *Diabetes.* 2013;62(1):261-72.
 22. Bogdanov P, Hernandez C, Corraliza L, Carvalho AR, Simo R. Effect of fenofibrate on retinal neurodegeneration in an experimental model of type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2015;52(1):113-22.
 23. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep.* 2012;12(4):346-54.
 24. Rooney D, Lye WK, Tan G, Lamoureux EL, Ikram MK, Cheng CY, et al. Body mass index and retinopathy in Asian populations with diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2015;52(1):73-80.
 25. Theodossiadis PG, Theodoropoulou S, Neamonitou G, Grigoropoulos V, Liarakos V, Triantou E, et al. Hemodialysis-induced alterations in macular thickness measured by optical coherence tomography in diabetic patients with end-stage renal disease. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde.* 2012;227(2):90-4.

13

Qual o papel do laser no tratamento do EMD?

Joaquim Prates Canelas, José Henriques

Durante mais de quatro décadas, o tratamento *Gold standard* do Edema Macular Diabético (EMD) foi a Laserterapia¹. Nos últimos anos, com o aparecimento dos anti-VEGF e dos corticóides de libertação prolongada, e a sua introdução na prática clínica diária, o paradigma do tratamento do EMD alterou-se de forma drástica.

No entanto, a laserterapia continua a ter um papel fundamental na abordagem terapêutica do doente com EMD a par dos novos tratamentos atrás referidos e complementados com a cirurgia vítreo-retiniana, sendo essencial o estadiamento do EMD para individualizar a nossa conduta terapêutica.

Este estadiamento pode conduzir à classificação do EMD² em:

- A. EMD que não ameaça o centro da mácula: focal ou multifocal
- B. EMD que ameaça o centro da mácula
 - 1) focal ou multifocal
 - 2) difuso
 - 3) isquémico
- C. EMD com tração ou membrana epiretiniana

A distinção principal, com efeitos práticos, em relação à estratégia da utilização em primeira linha do laser ou do anti-VEGF/corticóide, é a existência de EMD focal ou multifocal vs EMD difuso (Figuras 1,2 e 3).

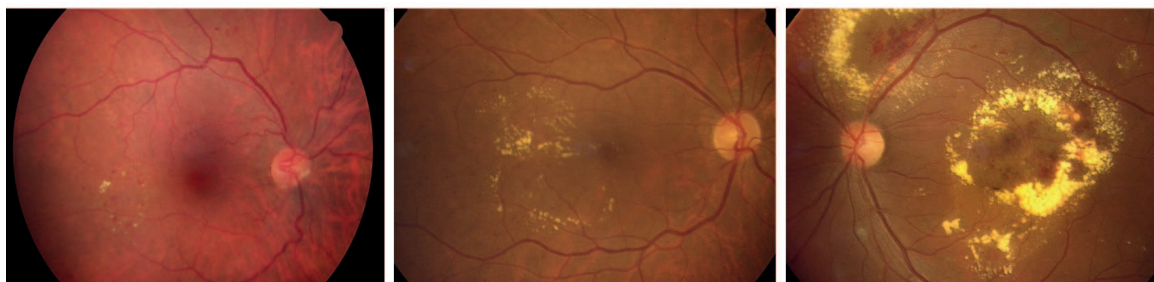


Fig. 1 | Edema focal.

Fig. 2 | Edema multifocal.

Fig. 3 | Edema difuso.

1. EMD QUE NÃO AMEAÇA O CENTRO DA MÁCULA

No estudo ETDRS, os doentes com Edema Macular Clinicamente Significativo (EMCS) sem envolvimento da fóvea, beneficiaram do tratamento laser, pelo que está indicada a laserterapia para os casos de EMD que, embora não envolvendo a área central a coloquem sob ameaça¹.

Deste modo, devemos iniciar precocemente o tratamento³, porque o edema macular, se não tratado, com grande probabilidade irá evoluir e, com o uso de terapêutica laser focal longe da área foveal ou com o uso dos novos lasers “poupadores” da retina, será melhor iniciar o tratamento laser antes do atingimento da fóvea.

Assim, tanto no caso de o edema ser focal ou multifocal em que temos:

- a) microaneurismas bem identificados na angiografia fluoresceínica, responsáveis pelos pontos de fuga de fluoresceína, normalmente rodeados por coroa de exsudados circinados;
- b) microaneurismas que não sejam em número excessivo;
- c) área a tratar que se situe a mais de 500 µm do centro da fóvea;
- d) IRMAs localizados no seio do edema retiniano.

devemos usar o laser focal (protocolo ETDRS-DRCR.net 20074 - Figura 1) ou preferencialmente com parâmetros suaves (milipulsado, Pascal com *End Point Management* ou micropulsado)⁵.

Tratamento direto:

Tratar todos os microaneurismas em áreas de espessamento retiniano entre 500 e 3000 µm do centro da mácula mas fora dos 500 µm centrais, diretamente como no protocolo clássico ETDRS, não necessitando, no entanto, da alteração da sua cor. Os spots também são mais pequenos (50 µm) e as queimaduras laser da retina subjacente, se existirem, devem ser menos intensas, levemente visíveis e de tonalidade levemente acinzentada. A duração de spot varia entre 0,05 a 0,1s e não realizar dentro dos 500 µm do centro da mácula.

Figura 1 | Focal -ETDRS modificado pelo DRCR.net 2007

2. EMD QUE AMEAÇA O CENTRO DA MÁCULA

Nos casos de EMD difuso atingindo o centro da mácula, o tratamento de primeira linha são os anti-VEGF que se têm mostrado seguros e eficazes na recuperação visual, mesmo a longo prazo.

Assim, não se recomenda a monoterapia com fotocoagulação em grelha ETDRS DRCR.net 2007⁴ (Figura 2), pois apresenta pior recuperação visual em relação à monoterapia anti-VEGF ou aos tratamentos combinados intravítreos de anti-VEGF e de corticóides.

Grelha:

Aplicada em todas as áreas com derrame difuso ou dentro das áreas de não perfusão, 500 a 3000 μm (superior, nasal e inferior) do centro da mácula, entre 500 a 3500 μm em temporal, não aplicar dentro dos 500 μm do centro da mácula. Diâmetro de spot de 50 μm , duração de 0,05 a 0,1 s, potência usada de forma a conseguir uma lesão ligeiramente visível (levemente acinzentada) com 2 espaços entre spots e comprimentos de onda de verde a amarelo.

Figura 2 | Grelha - ETDRS modificado pelo DRCR.net 2007

Os resultados a 5 anos do DRCR.net Protocolo I⁶ sugerem que nos olhos com EMD envolvendo o centro da mácula e com pior visão (≤ 65 letras), o laser focal/grelha realizado perto da injeção intravítrea de ranibizumab (imediato) é pior na recuperação visual, comparando com o diferido, para além das 24 semanas, mas melhor na redução do número de injeções a 5 anos (respectivamente 13 e 17 injeções em 5 anos⁶), não tendo sido necessárias injeções nos 4^o e 5^o anos de tratamento, para a manutenção dos ganhos inicialmente obtidos.

Por outro lado, mais de metade dos olhos em que o laser foi diferido para depois das 24 semanas não necessitaram de laser pelo menos até aos 5 anos.

O DRCR.net protocolo T⁷ mostra que nos doentes com AV inicial ≤ 69 letras e que foram submetidos a tratamento com aflibercept, foi associada terapêutica laser convencional em 37% dos casos, e o ganho foi de 18,9 letras, muito superior ao esperado.

De salientar que nos ensaios clínicos quando se considerava que o tratamento anti-VEGF intravítreo em monoterapia não era suficientemente eficaz para a resolução do EMD, o laser, a realizar de forma diferida, era considerado como uma terapêutica de resgate obrigatória.

Sempre que for necessária a fotocoagulação laser no EMD difuso afetando o centro da mácula, deve-se optar pela técnica conhecida por ETDRS modificada pelo DRCR.net 2007⁴ ou, se possível, o laser subliminar micropulsado ou milipulsado com *End Point Management*⁵, porque estas opções terapêuticas lesam menos a retina.

Em situações em que além de haver edema macular difuso existe isquemia da periferia com a presença de áreas extensas de oclusão capilar é aceitável e útil fazer laser na periferia, uma vez que vamos diminuir os níveis de VEGF e melhorar a oxigenação macular, mas sempre após tratamento com anti-VEGF.

3. EMD COM TRAÇÃO OU MEMBRANA EPIRETINIANA

Neste caso está indicada a vitrectomia via pars plana para remover as trações vítreo-maculares e/ou a membrana epiretiniana.

Referências

1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 1. Arch Ophthalmol. 1985;103:1796-1806.
2. Henriques J, Figueira J, Nascimento, Gonçalves L, Medeiros MD, Rosa PC, Silva R. Retinopatia Diabética – orientações clínicas do Grupo de Estudos da Retina de Portugal. Oftalmologia - supl.rev. SPO. Out-Dez 2015;39:4.
3. Henriques J. Qual a importância da detecção e tratamento precoce? In: Henriques J, Nascimento J SR, ed. 25 Perguntas e respostas: Retinopatia Diabética - novo paradigma de cuidados. 1st ed. Lisbon: Grupo de Estudos da Retina; 2012:37-41.
4. Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, et al. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. Arch Ophthalmol. 2007 Apr;125(4):469-80.
5. Henriques J, Lavinsky D, Cardillo JA. Retinopatia Diabética - Tratamento: Laser - novos lasers. In: Silva R, Farah ME, eds. Manual de Retina. Lisboa: Lidel; 2015:112-18.
6. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. Ophthalmology. 2015;122(2):375-81.
7. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. Ophthalmology. 2016;123:1351-9.

14

Qual o papel dos antiangiogénicos no EMD?

Bernardete Pessoa, Ângela Carneiro

INTRODUÇÃO

No EMD central as injeções intravítreas (IV) de anti-VEGF são, atualmente consideradas o tratamento de primeira linha, em detrimento da fotocoagulação macular com LASER¹. Com o advento dos tratamentos IV com corticoesteróides e anti-VEGF os doentes passaram a ganhar visão. Os anti-VEGF, apesar da sua duração de ação ser inferior, não apresentam os potenciais efeitos laterais associados à corticoterapia, nomeadamente aumento da pressão intra-ocular e desenvolvimento de catarata¹⁻³.

Existem três fármacos anti-VEGF disponíveis, na prática clínica, para o tratamento do EMD, o ranibizumab (RZB), o aflibercept (AFT) e o bevacizumab (BZB). No tratamento do EMD, o RBZ e o AFT são os únicos aprovados por várias agências reguladoras, como a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e o INFARMED. O uso intraocular do bevacizumab permanece *off label*, apesar de largamente utilizado na prática clínica¹⁻¹¹.

FARMACOCINÉTICA DOS FÁRMACOS ANTI-VEGF

Os 3 fármacos anti-VEGF diferem na sua estrutura molecular e propriedades. O ranibizumab (48 kDa) é composto pelo fragmento Fab da IgG e o aflibercept (115 kDa) é uma proteína de fusão constituída por porções dos domínios extra-celulares dos recetores 1 e 2 do VEGF humano fundidas com a porção Fc de uma imunoglobulina humana^{9,12}. O bevacizumab (149 kDa) é um anticorpo monoclonal completo, *on label*, para uso endovenoso no tratamento de neoplasias¹². O RBZ e o BZB ligam-se a todas as isoformas do VEGF-A humano, enquanto o AFT se liga às múltiplas isoformas do VEGF-A, VEGF-B e fator de crescimento placentário (PGF 1 e 2). A semi-vida do ranibizumab no vítreo humano está estimada em 9 dias e a do bevacizumab entre 8-11 dias¹³⁻¹⁵. Não há dados sobre a semi-vida do aflibercept em olhos humanos¹². O RZB demonstrou não ter acumulação sistémica entre a dose 1 e 3, contrariamente ao BZB e tendencialmente também com o AFT¹⁵.

As potências inibitórias do RZB e o AFT são equivalentes mas cerca de 10 vezes superiores à do bevacizumab¹⁶.

TRATAMENTO DO EMD COM ANTI-VEGF – EVIDÊNCIA CLÍNICA

Ranibizumab

Com base no estudo de fase II, RESOLVE, com um protocolo de tratamento de 3 injeções mensais seguidas de regime *pro re nata* (PRN), a dose ideal para tratamento encontrada foi de 0,47 mg/0,05ml. Com os estudos fase III RIDE e RISE, com regimes mensais a comparar as doses 0,3 mg e 0,5 mg, no primeiro ano os resultados foram equivalentes para ambas as doses. Após o primeiro ano os resultados favoreceram a dose 0,3 mg¹⁷. Contudo, superioridade da dose 0,3 mg em relação à dose 0,5 mg não foi demonstrada em nenhum ensaio de fase III para o regime PRN. Com base em estudos fase III, RESTORE e DRCR.net protocolo I, é recomendado o tratamento com uma injeção mensal até que a acuidade visual máxima seja atingida e/ou não existam sinais de atividade da doença. Posteriormente, a monitorização e os intervalos de tratamento devem ser baseados na atividade da doença^{7,8}. O regime *treat and extend* (prolongamento gradual do intervalo entre injeções, após controlo da doença com injeções mensais) também foi testado e comparado com o regime PRN, no estudo multicêntrico, randomizado e aleatorizado RETAIN, com resultados funcionais e anatómicos equivalentes para os 2 grupos, com um maior número de visitas para o grupo PRN e um maior número de injeções para o grupo *treat and extend*¹⁸. Existe ainda evidência clínica de que as 3 injeções mensais sejam quase em 100% dos casos necessárias, pelo que devem ser recomendadas⁹. A terapêutica combinada com LASER não mostrou resultados superiores à monoterapia, não estando por isso recomendada^{1,19}.

Aflibercept

O tratamento com aflibercept tem por base os estudos de fase III, VIVID e VISTA, estando preconizado o tratamento com uma injeção por mês durante cinco doses consecutivas, seguido de uma injeção a cada dois meses, sem qualquer requisito de monitorização entre as injeções. Após os primeiros 12 meses de tratamento, o intervalo de administração da terapia pode ser prolongado com base em resultados visuais e anatómicos. Se recorrer atividade da doença, podem-se encurtar os intervalos de tratamento em conformidade^{2,9,20}.

Protocolo T – comparação RZB, AFT e BZB em regime PRN (RZB com dose 0,3 mg).

Comparando o RZB e o AFT, o ganho de visão, no global, no final do 1º e do 2º ano foi semelhante para ambos; no grupo com pior visão (<20/50), o resultado visual foi significativamente melhor no grupo tratado com AFT ao fim do 1º ano, mas sem diferenças estatisticamente significativas entre os

dois fármacos no fim 2º ano. O BZB mostrou ser menos eficaz na redução do edema e comparativamente ao RZB e AFT ao longo dos 2 anos, também com menos ganhos de visão comparativamente ao AFT, para visões <20/50 ao longo dos 2 anos. No grupo de doentes com baixa acuidade visual ao fim do segundo ano não se verificou diferença estatisticamente significativa nos resultados visuais dos doentes tratados com RZB ou BZB²¹.

EMD em olhos vitrectomizados – classicamente considerado mais difícil de tratar com anti-VEGF IV por terem um clearance mais rápido relativamente aos olhos não vitrectomizados²²⁻²⁵. Mais recentemente, alguns estudos retrospectivos e de séries pequenas sugerem que o RZB também seja eficaz em olhos vitrectomizados, embora a eficácia funcional e anatómica pareça ser atingida mais devagar associada à necessidade de um número maior de injeções durante o primeiro ano de tratamento^{26,27}.

Não respondedores e Taquifilaxia

Alguns doentes têm edemas maculares não respondedores a determinado anti-VEGF mas que respondem a outro anti-VEGF, aos corticóides ou à combinação de anti-VEGF com corticóides²⁸. Segundo dados do Protocolo I do DRCR.net 40% dos olhos apresentam edema persistente aos seis meses de tratamento mensal com RBZ²⁹. Existe uma sub-análise do Protocolo I, indicando que quem não melhora aos 3 meses, é pouco provável que melhore no futuro, se mantivermos o mesmo tratamento^{30,31}.

Dados de Segurança – evidência clínica

Nos diferentes estudos não existem diferenças significativas entre o RZB e o AFT, relativamente aos efeitos sistémicos¹². Com o BZB há estudos que mostram riscos significativamente superiores de AVC hemorrágico, mortalidade por todas as causas, eventos tromboembólicos arteriais e inflamação ocular, por vezes grave, comparativamente com o RZB³²⁻³⁵. Relativamente a efeitos oculares secundários Souied *et al.*, observou, com base em 432 794 injeções administradas, um maior risco de reações inflamatórias severas associado ao AFT *vs* RBZ.

Para terminar, o tratamento do EMD com injeções IV de anti-VEGF parece melhorar a retinopatia, com poucas ou nenhuma injeção necessárias após um período inicial de tratamento mais intensivo (figura 1)⁷, embora tal se possa dever a terapêutica combinada com laser.

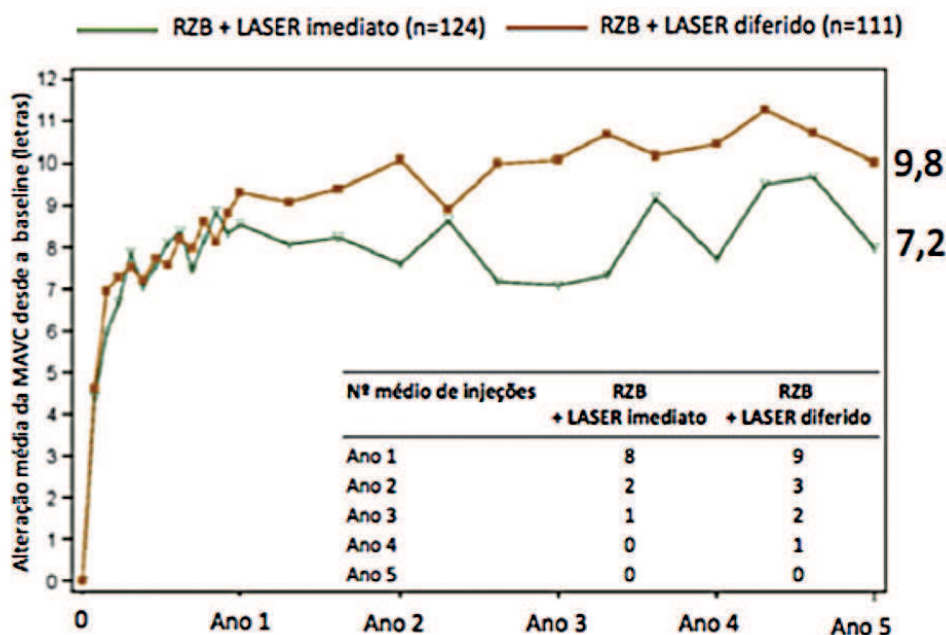


Fig. 1 DRCR.net (protocolo I): ganhos sustentados a 5 anos com redução significativa do números de injeções. Melhores resultados no grupo com laser diferido (após 24 semanas).
Gráfico adaptado a partir do artigo de Elman et al.⁷, com a permissão da Elsevier.

Referências

- Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222.
- Do DV, Nguyen QD, Vitti R et al. Intravitreal Aflibercept Injection in Macular Edema Patients with and without Prior AntiVascular Endothelial Growth Factor Treatment Outcomes from the Phase 3 Program. *Ophthalmology*.2016;123(4), 850-857.
- Arevalo JF, Lasave AF, Wu L et al. Intravitreal bevacizumab for diabetic macular oedema: 5-year results of the Pan-American Collaborative Retina study group. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:1605-1610.
- Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:972-9.
- Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120:2013-22.
- Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:2247-54.
- Elman MJ, Ayala A, Bressler NM et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: five-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015;122(2):375-381.

8. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014;121:1045-53.
9. Eylea® and Lucentis® SPC (Summaries of Product Characteristics).
10. Hutton D, Newman-Casey PA, Tavag M, et al. Switching to less expensive blindness drug could save medicare art B \$18 billion over a ten-year period. *Health Aff (Millwood)* 2014;33:931-9.
11. Anothaisintawee T, Leelahavarong P, Ratanapakorn T, et al. The use of comparative effectiveness research to inform policy decisions on the inclusion of bevacizumab for the treatment of macular diseases in Thailand's pharmaceutical benefit package. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4:361-74.
12. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC. Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab. *Retina*. 2017 0:1-12.
13. Meyer CH, Krohne TU, Holz FG. Intraocular pharmacokinetics after a single intravitreal injection of 1.5 mg versus 3.0 mg of bevacizumab in humans. *Retina*. 2011;31:1877-1884.
14. Csaky KG, Gordiyenko N, Rabena MG, Avery RL. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab in humans. Presented at: Annual Meeting of The Association for Research in Vision and Ophthalmology. May 6-10, 2007; Ft. Lauderdale, FL. Abstract 4936.
15. Xu L, Lu T, Tuomi L, et al. Pharmacokinetics of ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration: a population approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54: 1616-1624.
16. Yu L, Liang XH, Ferrara N. Comparing protein VEGF inhibitors: In vitro biological studies. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;408 (2):276-281.
17. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Sharp D, Wolf-Schnurrbusch UE, Gekkieva M, Weichselberger A, Wolf S. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33 (11):2399-2405.
18. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(6):787-95.
19. Chen G, Li W, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014; 9:e115797.
20. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015;122:2044-2052.
21. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW: Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2016; 123: 1351-1359.
22. Yanyah A, Aytug B, Horozoglu F, Nohutcu AF. Bevacizumab for DME in previously vitrectomized eyes. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:124-126.
23. Mehta S, Blinder KJ, Shah GK, et al. Intravitreal bevacizumab for the treatment of refractory diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010; 41 (3):323-329.
24. Lee SS, Ghosn C, Yu Z, et al. Vitreous VEGF clearance is increased after vitrectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;51:2135-2138.

25. Chin HS, Park TS, Moon YS, Oh JH. Difference in clearance of intravitreal triamcinolone acetonide between vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Retina* 2005; 25:556-560.
26. Chen YY, Chen PY, Chen FT, Chen YJ, Wang JK. Comparison of efficacy of intravitreal ranibizumab between non-vitrectomized and vitrectomized eyes with diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2017 Feb 7. doi: 10.1007 / s10792-017-0462-1. [Epub ahead of print].
27. Bressler SB, Melia M, Glassman AR et al. Ranibizumab plus prompt or deferred laser for diabetic macular edema in eyes with vitrectomy before anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*. 2015; 35: 2516-2528.
28. Hussain RM, Ciulla TA. Treatment strategies for refractory diabetic macular edema: switching anti-VEGF treatments, adopting corticosteroid based treatments, and combination therapy, Expert Opinion on Biological Therapy. 2016; 16:3, 365-374.
29. Bressler SB, Ayala AR et al. Persistent Macular Thickening After Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema With Vision Impairment *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134(3):278-285.
30. poster 41 "Association between early BCVA response to anti-VEGF therapy at 13 weeks and average improvement in BCVA over 3 years: a post-hoc "area under curve" analysis of protocol I Anat Lowenstein et al.", apresentado em Varsóvia em 2016.
31. Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM et al. Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *Am J Ophthalmol*. 2016;172:72-79.
32. Gower et al. Adverse Event Rates Following Intravitreal Injection of Avastin or Lucentis for Treating Age-Related Macular Degeneration, poster apresentado em congresso ARVO 2011.
33. Carneiro et al. Arterial Thromboembolic Events in Patients with Exsudative Age-Related Macular Degeneration Treated with Intravitreal Bevacizumab or Ranibizumab. *Ophthalmologica*. 2011;225:211-221.
34. Sharma S et al. Rate of serious adverse effects in a series of bevacizumab and ranibizumab injections. *Can J Ophthalmol*. 2012;47:275-279.
35. Souied EH et al. Severe Ocular Inflammation Following Ranibizumab or Aflibercept Injections for Age-Related Macular Degeneration: A Retrospective Claims Database Analysis. *Ophthalmic Epidemiology*. 2016;23(2): 71-79.

15

Qual o papel dos corticóides no tratamento do EMD?

Susana Teixeira, Filomena Silva

INTRODUÇÃO/RACIONAL

O uso de corticóides para o tratamento de doenças oculares remonta aos anos 50. São medicamentos cujos mecanismos de acção ainda não são completamente conhecidos. Sabemos que têm propriedades anti-inflamatórias, anti-angiogénicas e de estabilização da permeabilidade da parede vascular controlando assim simultaneamente a cascata inflamatória e a cascata proliferativa. São versáteis pois têm uma actividade extra-genómica e genómica. Assim, os principais efeitos dos corticóides são: a estabilização da barreira hematorretiniana, a redução da exsudação e a diminuição da inflamação. Os corticóides induzem a formação de proteínas (lipocortinas) que controlam a inflamação diminuindo a quimiotaxia dos leucócitos. Têm ainda a capacidade de condicionar a expressão dos genes (actividade genómica) responsáveis pela produção de VEGF, alfa-TNF e outras citocinas relacionadas com a inflamação aumentando ainda a expressão do PEDF.

Assim o seu uso no tratamento do EMD pode ser em teoria mais justificado que o uso dos anti-VEGF que apenas têm como alvo parte da cascata inflamatória.

As formulações comerciais existentes **de corticóide para utilização intravítrea** são:

Acetonido de triancinolona (*off-label*)

Implante Intravítreo de 0,7 mg Dexametasona (OZURDEX)

Implante Intravítreo de longa duração de 0,19 mg Fluocinolona (ILUVIEN)

Acetonido de Triancinolona

A Triancinolona foi a 1ª formulação corticóide usada de um modo *off-label* para o tratamento do EMD. Inicialmente além da forma intravítrea também foi usada sob a forma de injeção sub-tenoniana.

Os **protocolos B e I do DRCR.net** foram dois importantes estudos para a avaliação da eficácia da triancinolona no tratamento do EMD.

O **Protocolo B** englobou 840 doentes divididos em 3 braços: laser focal,

injecção de 1mg de triancinolona e injecção de 4mg de triancinolona. Retratamento com 4 meses de intervalo.

Assim, embora aos 4 meses a acuidade visual fosse melhor no grupo dos 4 mg, ao fim de 1 ano a diferença não existia. Aos 2 anos a acuidade visual era melhor no grupo do laser do que em ambos os grupos com triancinolona. A percentagem de doentes com aumento da PIO ≥ 10 mmHg foi de 40%/ 4mg, 20%/ 1mg e 10%/laser¹.

O **Protocolo I** foi um ensaio a 5 anos, que englobou 854 olhos divididos em 4 braços: injecção *sham* + laser imediato; 0,5mg ranibizumab + laser imediato; 0,5mg ranibizumab + laser diferido (>24 semanas) e injecção triancinolona 4mg + laser imediato. Os resultados revelaram ao fim de 1 ano, no grupo de triancinolona + laser um ganho de 4 letras, de 3 letras no grupo laser + *sham* e de 9 letras nos grupos ranibizumab + laser. 50% dos doentes no grupo triancinolona tiveram aumento da PIO ≥ 10 mmHg comparativamente à *baseline* ou PIO ≥ 30 mmHg ou iniciaram anti-glaucatomatosos comparados com os 2 grupos de ranibizumab (9%) e laser + *sham*(11%)².

Dexametasona (OZURDEX)

O 1º estudo que avaliou a eficácia da dexametasona intravítrea no tratamento do EMD foi o ensaio PLACID³.

No entanto, os principais estudos foram os ensaios MEAD. Foram dois ensaios de fase III, randomizados, multicêntricos e com grupo controlo, com duração de 3 anos. Incluíram 1048 doentes divididos em 3 grupos: implante de dexametasona 0,7mg, implante de dexametasona de 0,35mg e implante *sham*. Retratamento era possível segundo critérios definidos, mas nunca antes de 6 meses.

Ao fim de 3 anos a percentagem de doentes com ganho ≥ 15 letras com implante de 0,7mg /0,35 mg foi superior ao grupo *sham* (22,2%/18,4% versus 12%).

No entanto houve aumento da PIO ≥ 10 mmHg nos grupos 0,7mg /0,35 mg com maior frequência que no grupo *sham* (27,7 %/24,8% versus 13%), de ≥ 35 mmHg (6,6 %/5,2% versus 0,9%)⁴.

Ozurdex 0,7mg foi aprovado pela FDA em Julho de 2014 para o tratamento do EMD em adultos pseudofáquicos e em Setembro do mesmo ano para todos.

Foi aprovado pela EMA em Julho de 2014, para o tratamento de doentes com baixa da acuidade visual por EMD em pseudofáquicos ou com resposta insuficiente com outras terapêuticas. O implante liberta o produto de forma lenta durante um máximo de 6 meses⁵.

Acetonido de Fluocinolona (ILUVIEN)

Os estudos FAME foram 2 estudos paralelos prospectivos, randomizados de fase III, em que foram seleccionados cerca de 950 pacientes com EMD central.

Foram subdivididos para implante intravítreo de fluocinolona de libertação 0,2 µg/dia, 0,5 µg/dia e implante *sham*. Retratamento era possível segundo critérios definidos ao fim de 1 ano.

Aos 24 meses a percentagem de doentes com melhoria da acuidade visual de ≥ 15 letras era de 28% nos dois implantes de fluocinolona comparado com 16% do grupo de controlo. No entanto a percentagem de doentes que necessitaram de cirurgia de glaucoma foi de 7,6/3,7% comparado com o grupo *sham* que foi de 0,5%.

Em doentes fágquicos a cirurgia de catarata foi realizada em 50,9/41,1% comparado com o grupo *sham* que foi apenas de 7%⁶.

Existem outros estudos efectuados – de vida real – que corroboram o estudo FAME tanto na eficácia como na segurança. Ex: RESPOND⁷, e outros^{8,9}.

Ainda outro ensaio conclui que o implante ILUVIEN atrasa a progressão para a Retinopatia Diabética Proliferativa¹⁰.

ILUVIEN 0,19 mg - foi aprovado pela FDA em Setembro de 2014 para o tratamento do edema macular diabético em doentes que após terapêutica prévia com corticóides não registaram aumento da PIO.

Foi aprovado pela EMA em Abril de 2014 para doentes com défice visual secundário a EMD crónico não respondedores a outras terapêuticas disponíveis.

O implante promove a libertação intravítrea controlada de fluocinolona pelo menos durante 1 ano¹¹.

CONCLUSÕES FINAIS

Os corticóides presentemente aprovados são: implante intravítreo de dexametasona de 0,7mg e implante de fluocinolona de 0,19 mg, que demonstraram melhorias significativas da acuidade visual comparados aos seus grupos controle nos ensaios clínicos de fase III. Os corticóides constituem uma arma terapêutica eficaz para o tratamento do EMD crónico mas apenas como 2^a escolha, em doentes não, ou insuficientemente respondedores após 3 a 6 injecções de anti-VEGF.

Poderão ser usados em 1^a linha em doentes com antecedentes de eventos cardiovasculares graves. Uma meta análise efectuada revelou que o risco de morte e/ou AVC duplica em doentes que são submetidos a tratamento mensal durante 1 ano com anti-VEGF¹².

No entanto, os efeitos adversos oculares associados aos corticosteróides particularmente o desenvolvimento de catarata e alterações graves do nervo óptico associados a elevação da PIO, pode provocar alguma preocupação antes do seu início. Assim os corticóides deverão ser usados preferencialmente em pseudofágquicos, e deverá ser feita monitorização frequente da pressão intra-ocular.

Referências

1. Ip MS, Bressler SB, Antoszyk AN, Flaxel CJ, Kim JE, Friedman SM, Qin H: A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema: baseline features. *Retina*. 2008;28:919-930.
2. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, Ferris FL, Friedman SM, Glassman AR, Miller KM, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK: Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117:1064-70.
3. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, Liu CC, Li XY, Hollander DA, Schiffman RM, Whitcup SM. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013; 120: 1843-1851.
4. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:1904-1914.
5. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, Welty D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:80-86.
6. Cunha-Vaz J, Ashton P, Iezzi R, Campochiaro P, Dugel PU, Holz FG, Weber M, Danis RP, Kuppermann BD, Bailey C, Billman K, Kapik B, Kane F, Green K, FAME Study Group: Sustained delivery fluocinolone Acetonid Vitreous Implants:Long-Term Benefit in Patients with Chronic Diabetic Macular Edema . *Ophthalmology*. 2014;121: 1892-1903.
7. Figueira J, Henriques J, Amaro M, Rosas V, Alves D, Cunha-Vaz J. A Nonrandomized, Open-Label, Multicenter, Phase 4 Pilot Study on the Effect and Safety of ILUVIEN in Chronic Diabetic Macular Edema Patients Considered Insufficiently Responsive to Available Therapies (RESPOND). *Ophthalmic Research* – published on-line February 9, 2017.
8. Massin P, Erginay A, Dupas B, Couturier A, Tadayoni R. Efficacy and Safety of sustained-delivery fluocinolone acetonide intravitreal implant in patients with chronic diabetic macular edema insufficiently responsive to available therapies: a real-life study. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:1257-1264.
9. Quhill H, Quhill F. Real-Life ILUVIEN (Fluocinolone Acetonide) Case Study: Rapid Drying of the Macula and Improved Vision within 2 Years after Therapy Initiation. *Case Rep Ophthalmol*. 2016;7:301-307.
10. Wykoff C, Chakravarthy U, Campochiaro P, Bailey C, Green K, Cunha -Vaz J. Long-Term Effects of Intravitreal 0,19 mg Fluocinolone Acetonide Implant on Progression and Regression of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 2017 Apr;124(4):440-449. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.11.034. Epub 2017 Jan 9.
11. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, Bloom S, Brown DM, Busquets M, Ciulla T, Feiner L, Sabates N, Billman K, Kapik B, Green K, Kane F. Sustained ocular delivery of fluocinolone acetonide by an intravitreal insert. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1393-1399.
12. Avery RL, Gordon GM: Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134: 21-29.

16

Qual o papel da vitrectomia no tratamento do EMD?

Vanessa Lemos, Angelina Meireles, João Nascimento

O edema macular diabético (EMD) é a principal causa de perda significativa da acuidade visual (AV) em doentes diabéticos em idade laboral¹.

O LASER foi o tratamento *Standard of care* durante anos. Qual será o papel da vitrectomia na atualidade, numa era em que assistimos a uma melhoria dos resultados funcionais e estruturais com os tratamentos intravítreos com anti-VEGF e corticóides?

O papel da participação fisiopatológica do vítreo no EMD está estabelecido: O descolamento posterior do vítreo (DPV) é menos frequente em olhos com EMD e o vítreo aderente pode diminuir o benefício do corticóide intravítreo¹. Por outro lado, após o DPV constatou-se ter havido resolução do EMD². Alguns autores sugerem a vitrectomia *via pars plana* (VPP) e a remoção da hialóide posterior com ou sem pelagem da membrana limitante interna (MLI) como tratamento do EMD em casos selecionados. A VPP elimina forças de tração e substâncias pró-inflamatórias e aumenta a oxigenação das camadas internas da retina. Este procedimento poderá ser realizado quando o EMD é resistente à terapêutica intravítrea anti-VEGF/corticóides e/ou LASER macular. Foram obtidos melhores resultados cirúrgicos combinando intervenções médicas e cirúrgicas³.

VITRECTOMIA NO EMD COM EVIDENTE COMPONENTE TRACIONAL

O EMD associado a tração vítreo-macular (TVM) ou a hialóide posterior espessada confirmada por OCT ou a membrana epirretiniana (MER) com epicentro paramacular são as principais indicações para a VPP.

Estudos publicados demonstraram uma melhoria estrutural, embora com resultados visuais limitados^{4,5}.

O DRCR.net incluiu 241 doentes num estudo prospetivo e multicêntrico, tendo como objetivo avaliar o papel da VPP no tratamento do EMD. Nesta amostra, 170 olhos apresentavam tração ou alteração da interface vítreo-retiniana e em 146 olhos foi removida uma MER. Embora a AV média tenha permanecido inalterada ao longo do estudo, houve uma maior probabilidade de melhoria da AV nos olhos que tinham pior visão (ganho médio de 4 letras no grupo com acuidades <20/80)

e nos submetidos a pelagem de MER. A espessura macular diminuiu significativamente na maioria dos olhos. A maior redução da espessura macular central verificou-se nos olhos com pior AV inicial, maior espessura macular inicial, submetidos a pelagem da MLI e no grupo com alterações da interface vítreo-retiniana⁵.

A VPP com pelagem da hialóide posterior tracional está quase sempre associada a uma melhoria do EMD e da AV⁶⁻⁸. A seleção criteriosa destes doentes é importante. A isquemia macular e a baixa AV inicial são fatores de pior prognóstico funcional no pós-operatório⁷.

VITRECTOMIA NO EMD SEM COMPONENTE TRACIONAL EVIDENTE

Na ausência de tração vítreo-macular, com ou sem MER, os resultados da vitrectomia têm sido **mais variáveis e a maioria dos estudos relataram melhoria da AV não significativa, apesar da melhoria estrutural inicial.**

Simunovic *et al.*⁹ publicaram uma meta-análise sobre os resultados da vitrectomia no EMD e concluíram que há pouca evidência para apoiar esta abordagem cirúrgica no EMD na ausência de MER ou tração vítreo-macular e que, embora a vitrectomia pareça ser superior ao LASER em termos estruturais aos 6 meses, nenhum benefício foi comprovado aos 12 meses. Resultados semelhantes foram obtidos por Jackson *et al.* numa outra meta-análise¹⁰.

Browning *et al.* publicaram um estudo retrospectivo de 53 olhos submetidos a vitrectomia, pelagem da hialóide posterior e panfotocoagulação com ou sem pelagem de MLI. Os principais resultados deste estudo foram que a vitrectomia melhora consistentemente o EMD que envolve o centro da mácula e que a AV melhora em média -0,20 logMAR (equivalente a dez letras ETDRS) 12 meses após a cirurgia¹¹.

Raizada *et al.* compararam a VPP com 3 injeções de bevacizumab no EMD não tracional num estudo prospetivo, randomizado no qual foram incluídos 44 olhos. Concluíram que a diminuição da espessura macular central foi maior no grupo da VPP mas a melhoria da AV foi maior no grupo das injeções. Porém, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos aos 4 meses de pós-operatório¹².

Ghassemi *et al.* estudaram um grupo de 12 olhos com MER não-tracional associada a EMD refratário a injeções intravítreas (≥ 2 injeções intravítreas de bevacizumab e 1 injeção de triamcinolona). Após VPP e a pelagem da MER e da MLI, verificou-se uma redução significativa da espessura macular central sem melhoria significativa da AV. *Follow-up* médio de $13,5 \pm 4,48$ meses¹³.

Apesar destes resultados, o papel da vitrectomia no tratamento de EMD sem tração vítreo-macular na era dos tratamentos intravítreos não pode ainda ser totalmente descartado. Deve-se considerar que, em muitos dos casos relatados na literatura, incluindo os casos estudados por Ghassemi *et al.*, a vitrectomia foi

realizada em olhos com edema macular de longa data. É expectável que tais olhos já tenham sofrido danos estruturais marcados que os tornem refratários a qualquer tipo de tratamento, incluindo a vitrectomia. Por outras palavras, estes olhos podem ser refratários à vitrectomia pelo mesmo motivo que são refratários aos agentes anti-VEGF. Na verdade, dois estudos já demonstraram uma correlação entre a **integridade pré-vitrectomia da retina externa (membrana limitante externa e elipsóide) e o potencial de melhoria da AV após a vitrectomia**^{14,15}.

São necessários ensaios clínicos randomizados com grandes amostras para esclarecer o papel da vitrectomia na AV em olhos com retina externa preservada em comparação com outras modalidades de tratamento.

PAPEL DA PELAGEM DA MLI?

Classicamente a pelagem da MLI é a melhor garantia de **eliminação de todas as forças tracionais antero-posteriores e tangenciais, remoção de todo o córtex vítreo e ainda de redução da proliferação celular**. No entanto, apesar deste benefício ainda não estar cientificamente comprovado, parece existir uma vantagem com a remoção da MLI nos EMD associados a exuberante proliferação fibroglial na retinopatia diabética proliferativa grave. Nestes casos a remoção da ILM reduz a formação de membranas epirretinianas tardias (22% versus 86% a mais de 9 meses de follow-up- análise retrospectiva)¹⁶.

Numa meta-análise de 5 estudos, concluiu-se que não houve diferença estatística na AV pós-operatória em doentes com EMD submetidos a VPP com ou sem pelagem da MLI¹⁷.

Kumagai *et al.* compararam o resultado funcional pós-operatório a longo prazo (12 a 161 meses) de olhos com EMD submetidos a vitrectomia com e sem pelagem da MLI. Verificaram que a VPP melhorou a AV a longo prazo, mas a pelagem da MLI não influenciou de forma estatisticamente significativa a AV¹⁸.

Ulrich *et al.* publicaram um estudo retrospectivo no qual incluíram 31 olhos com EMD não tracional submetidos a vitrectomia e pelagem da MLI. Aos 6 meses, verificaram uma melhoria significativa da espessura macular central e da AV comparativamente ao pré-operatório (357 vs 427 μ m, $p = 0,03$; 20/49 vs 20/82, $p = 0,03$). Doentes com membrana limitante externa e zona elipsoide preservadas tinham uma melhor AV pré-operatória do que os doentes que apresentavam irregularidades na retina externa (20/54 vs 20/100; $p=0,03$) e maior ganho visual no pós-operatório (20/33, $p < 0,001$ vs 20/81 $p > 0,05$)¹⁹.

A maioria dos estudos demonstraram uma diminuição estrutural do EMD quando associada a pelagem da MLI, no entanto os resultados visuais não acompanham a melhoria anatómica⁵.

Estudos prospetivos randomizados com amostras adequadas são necessários para validar esta possível abordagem cirúrgica do EMD.

Referências

1. Sivaprasad S, Ockrim Z, Massaoutis P, et al. Posterior hyaloid changes following intravitreal triamcinolone and macular laser for diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2008;28:1435-1442.
2. Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Azuma Y, Takahashi M; Yoshida A: Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 1997;104(3):473-478.
3. Gundogan FC, Yolcu U, Akay F, Ilhan A, Ozge G, Uzun S. Pak J Diabetic Macular Edema. *Med Sci*. 2016 Mar-Apr;32(2):505-10.
4. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network: Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*. 2010;117:1087-1093.
5. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network: Factors Associated with Visual acuity outcomes after vitrectomy for diabetic Macular Edema. *Retina*. 2010;30(9):1488-1495.
6. Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Rubsamen PE: Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol*. 1996;121(4):405-13.
7. Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, Cox MS, Margherio RR, Ferrone PJ, Garretson BR, Trese MT: Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associate with a taut pre-macular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(2):178-86.
8. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina*. 2000;20(2):126-33.
9. Simunovic MP, Hunyor AP, Ho IV. Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol*. 2014 Apr;49(2):188-95.
10. Jackson TL, Nicod E, Angelis A, Grimaccia F, Pringle E, Kanavos P. Pars plana vitrectomy for diabetic macular edema: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Synthesis of Safety Literature. *Retina*. 2017 May;37(5):886-895.
11. Browning DJ, Lee C, Stewart MW, Landers MD. Vitrectomy for center-involved diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2016 Apr 26;10:735-42.
12. Raizada S, Al Kandari J, Al Diab F, Al Sabah K, Kumar N, Mathew S. Pars plana vitrectomy versus three intravitreal injections of bevacizumab for nontractional diabetic macular edema. A prospective, randomized comparative study. *Indian J Ophthalmol*. 2015 Jun;63(6):504-10.
13. Ghassemi F, Bazvand F, Roohipoor R, Yaseri M, Hassanpoor N, Zarei M. Outcomes of vitrectomy, membranectomy and internal limiting membrane peeling in patients with refractory diabetic macular edema and non-tractional epiretinal membrane. *J Curr Ophthalmol*. 2016 Aug 27;28(4):199-205.
14. Chablani JK, Kim JS, Cheng L, Kozak I, Freeman W. External limiting membrane as a predictor of visual improvement in diabetic macular edema after pars plana vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250:1415-1420.
15. Hirano T, Murata T. Vitrectomy for DME without macular traction. *Retina Physician*. 2013;10(6):6164.
16. Nascimento J, Lemos V, Henriques J. Role of ILM peeling in Diabetic Proliferative Retinopathy with Exuberant Fibroglial Component, Oral presentation at the Vitreo-Retina

- Simposio Madrid, 2017, March, 2.
17. Nakajima T, Roggia MF, Noda Y, Ueta T. Effect of internal limiting membrane peeling during vitrectomy for diabetic macular edema: Systematic Review and Meta-analysis. *Retina*. 2015 Sep;35(9):1719-25.
 18. Kumagai K, Hangai M, Ogino N, Larson E. Effect of internal limiting membrana peeling on long term visual outcomes for diabetic macular edema. *Retina*. 2015 Jul;35(7):1422-8.
 19. Ulrich JN. Pars Plana Vitrectomy with Internal Limiting Membrane Peeling for Nontractional Diabetic Macular Edema. *Open Ophthalmol J*. 2017 Jan 31;11:5-10.



17

Qual o papel da terapêutica combinada no tratamento do EMD?

Maria Picoto, Fernanda Vaz, Mário Guitana

A origem do edema macular diabético (EMD) parece relacionar-se com diversos mediadores, nomeadamente citocinas inflamatórias e o factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), apontando para uma etiologia multifatorial, hipótese apoiada por diversos ensaios clínicos¹⁻⁹. Deste ponto de vista, há pois um racional para a utilização de fármacos anti-inflamatórios e antiangiogénicos, quer isoladamente quer numa abordagem combinada inclusivé com laser.

Genericamente, entende-se por terapêutica combinada, a associação de procedimentos médicos ou cirúrgicos que, por atuarem sinergicamente ao nível da patogénese, permitem potenciar os seus benefícios, reduzindo o número de retratamentos necessários e consequentemente os efeitos adversos de cada um deles^{10,11}.

A **fotocoagulação laser**, era o tratamento de primeira linha do EMD antes do aparecimento das injeções intravítreas (IVT), posteriormente diversos estudos mostraram a superioridade dos **antiangiogénicos** face ao laser^{9,12-14,16}.

De acordo com as *Guidelines* da Sociedade Europeia de Retina o tratamento do EMD, deve ser iniciado com um antiangiogénico, sendo o aflibercept o fármaco de eleição em doentes com MAVC basal <69 letras^{9,17}. A Sociedade Americana de Especialistas de Retina admite o uso do bevacizumab nos doentes com uma melhor AV inicial (>20/32), por reconhecerem que a relação custo-eficácia ultrapassa a dos outros dois anti-VEGF¹⁸.

Mais recentemente, alguns estudos sugerem que o tratamento em grelha com laser sub-limiar poderá ser útil em olhos com melhor AV, no entanto faltam estudos comparativos em larga escala com este tipo de fototerapia^{9,15}.

Por outro lado, o interesse da **corticoterapia** no tratamento do EMD tem também sido amplamente estudado. O DRCR.net mostrou a não superioridade da triamcinolona (TCN) em relação ao laser no segundo e terceiro ano de *follow-up*¹⁹. O implante de Dexametasona demonstrou ser superior ao Laser no estudo PLACID²⁰. O Acetato de Fluocinolona foi estudado nos ensaios FAME, apresentando melhores resultados no EMD crónico^{8,21}. Os esteroides podem ser considerados como terapêutica de primeira linha em doentes com história de evento cardiovascular major, assim como naqueles que não podem ser monitorizados e/ou tratados de forma regular nos primeiros 6 meses de terapia⁹.

A **vitrectomia via pars plana** (vvpp) tem indicação no EMD com tração vítreo-macular ou por membrana epirretinina quando a resposta à injeção de anti-VEGF ou implante de dexametasona é incompleta^{9,22}.

Nos últimos anos, diversas estratégias têm vindo a ser testadas no que diz respeito à **terapêutica combinada** no EMD. Seja na forma de terapêutica dupla ou tripla, diferentes combinações foram testadas, usando os vários agentes disponíveis nomeadamente o laser, os corticoides, agentes antiangiogénicos e ainda a vitrectomia.

A terapêutica combinada de **ranibizumab e laser** foi avaliada nos estudos READ-2, RESTORE, e pelo DRRC.net, tornando-se evidente que este fármaco, associado à laserterapia imediata ou diferida, é mais eficaz do que o laser em monoterapia^{16,23,24}.

O **Estudo TREX-DME** investigou o papel do laser guiado pela angiografia como terapêutica complementar dos anti-VEGF em regime de *treat and extend*. Os resultados visuais da terapêutica combinada não foram superiores aos do anti-VEGF quando utilizado isoladamente, embora haja uma diminuição discreta do número de injeções efectuadas²⁵.

De igual modo, de acordo com o DRRC.net, a associação de **TCN com laser** não revelou superioridade face à monoterapia com laser no entanto, essa superioridade torna-se evidente quando se consideraram apenas os olhos pseudofáquicos²³.

O **DRRC.net Protocolo I** avaliou a eficácia do uso de TCN e do ranibizumab IVT em combinação com a fotocoagulação macular precoce e tardia. Aos dois anos, os resultados do tratamento com esteróides foram inferiores aos obtidos com o ranibizumab (com ou sem laser associado) e aos dos subgrupos tratados apenas com fotocoagulação²⁶. Deste ensaio clínico concluiu-se que o ranibizumab tem resultados visuais superiores aos do laser convencional no tratamento do EMD; a utilização conjunta do laser pode diminuir o número de injeções do anti-VEGF, mas não melhora os resultados visuais finais; o laser diferido pode beneficiar pacientes com má AV inicial; nos pseudofáquicos, a TCN pode ter resultados visuais comparáveis aos do ranibizumab, mas nos fáquicos tem um risco aumentado de progressão de catarata, hipertensão ocular, necessidade de terapêutica anti-glaucomatosa e de cirurgia do glaucoma; num terço dos pacientes, o ranibizumab melhora a severidade da RD em dois ou três graus; a TCN também o faz, mas em menor escala²⁷.

Por outro lado, a terapêutica combinada de **bevacizumab e TCN** foi por sua vez comparada com a laserterapia por *Soheilian* e colaboradores. O bevacizumab IVT isolado foi mais vantajoso do que em associação com a TCN e do que o laser em monoterapia. A TCN não trouxe vantagem quando associada ao bevacizumab, pelo contrário mostrou resultados mais desfavoráveis relativamente à AV. É possível que este achado se deva ao seu efeito cataratogénico²⁸.

A terapêutica tripla com **TCN subtenoniana associada a laserterapia e bevacizumab** intravítreo, revelou interesse sobretudo em olhos com maior compromisso visual ($AV < 0,2$). Este procedimento associou-se no entanto a alguns efeitos colaterais, tais como ptose palpebral, hipertensão ocular e catarata, sugerindo que deva ser reservado para casos com maior compromisso funcional, olhos pseudofáquicos, sem hipertensão ocular e preferencialmente após teste do comportamento tensional com corticóide tópico^{29,30}.

De igual modo, estudos recentes apontam para a diminuição do efeito a longo prazo dos antiangiogénicos, eventualmente por taquifilaxia. Combinar fármacos parece pois, fazer sentido na perspectiva de potenciar os seus efeitos benéficos, reduzindo o número total de tratamentos necessários, contornando assim os efeitos adversos de cada um deles. Deste modo, a associação de antiangiogénicos e corticóides tem sido uma opção, particularmente em edemas difusos, de longa duração ou refractários a outras formas de tratamento^{28,31}.

O ensaio clínico **DRCR.net Protocolo R** não revelou resultados significativos da aplicação tópica de Nepafenac em olhos com EMD sem envolvimento central, contudo num estudo piloto recente com o Bromofenac observou-se uma redução significativa na espessura central da retina, sugerindo que este possa ser utilizado em terapêutica combinada com anti-VEGF^{32,33}.

Os estudos de Kang *et al.* e Kim *et al.* que avaliaram a associação de vitrectomia, injeção de TCN IVT e laser macular em edemas refratários, demonstraram que a terapia tripla melhora os resultados a longo prazo, facilitando a recuperação precoce da AV e diminuindo a taxa de recorrência do EMD, respectivamente^{11,34}.

Atualmente estão a decorrer vários ensaios clínicos nesta área, nomeadamente: o **DRCR.net Protocolo U** que compara o tratamento combinado de dexametasona + ranibizumab vs ranibizumab em olhos com EMD persistente e decréscimo da visão; o **DRCR.net Protocolo V** que pretende avaliar o laser focal/grelha imediato + anti-VEGF diferido vs observação + anti-VEGF diferido vs anti-VEGF imediato, em olhos com EMD envolvendo a fóvea e $AV \geq 20/25$; e o ***Micropulsed Laser in Association With Anti-VEGF for the Treatment of Macular Edema in Diabetic Patients*** (LAMED) que pretende avaliar o papel do laser micropulsado na redução do número de injeções necessárias de anti-VEGF³⁵⁻³⁷.

Estudos futuros serão necessários para avaliar de forma mais cabal a eficácia destes agentes, quer em monoterapia quer em terapia combinada. No entanto tal como acima referido, tendo em conta a natureza multifactorial da retinopatia diabética, as terapêuticas combinadas parecem ter *a priori*, um forte racional para a sua utilização.

Referências

1. Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology*. 1983; 90:1301-1317.
2. Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, et al. Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2006; 113:294-301.
3. Chakravarthy U, Yang Y, Lotery A, et al. Clinical Evidence of the Multifactorial Nature of Diabetic Macular Edema. *Retina*. 2017 Mar 13. doi: 10.1097/IAE.0000000000001555.
4. Klein R, Klein B. Vision disorders in diabetes. In: National Diabetes Data Group, ed. *Diabetes in America*. 2nd ed. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 1995:293-338.
5. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984; 91:1464-1474.
6. Dong N, Xu B, Wang B, Chu L. Study of 27 aqueous humor cytokines in patients with type 2 diabetes with or without retinopathy. *Mol Vis* 2013; 19:1734-1746.
7. Sohn HJ, Han DH, Kim IT, Oh IK, Kim KH, Lee DY, Nam DH: Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 686-694.
8. Cunha-Vaz J, Ashton P, Iezzi R, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants: long-term benefit in patients with chronic diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014; 121: 1892-1903.
9. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017; 237:185-222.
10. Augustin A. Triple therapy for age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2009;29(6 Suppl):S8-11.
11. Kang SW, Park SC, Cho HY, Kang JH. Triple therapy of vitrectomy, intravitreal triamcinolone, and macular laser photocoagulation for intractable diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(6):878-885.
12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2*. *Ophthalmology*. 1987; 94: 761-774.
13. Bressler SB, Glassman A, Almkhatar T, et al. Five-Year Outcomes of Ranibizumab With Prompt or Deferred Laser Versus Laser or Triamcinolone Plus Deferred Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2016 Apr; 164: 57-68.
14. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 314: 2137-2146.
15. Figueira J, Khan J, Nunes S, et al. Prospective randomized controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1341-1344.
16. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr; 18(4):615-25.
17. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for

- diabetic macular edema: two year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2016; 123: 1351-1359.
18. Ross EL, Hutton DW, Stein JD, Bressler NM, Jampol LM, Glassman AR. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Cost-effectiveness of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema treatment: analysis from the diabetic retinopathy clinical research network comparative effectiveness trial. *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134:888-96.
 19. Ip MS, Bressler SB, Antoszyk AN, Flaxel CJ, Kim JE, Friedman SM, Qin H; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008; 115:1447-5.
 20. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema.; Ozurdex PLACID Study Group. *Ophthalmology*. 2013 Sep; 120(9): 1843-51.
 21. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011; 118: 626-635.e622
 22. Haller J a, Qin H, Apte RS, et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1087-1093.
 23. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010; 117(6):1064-1077. DRRCR.net.
 24. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010; 117:2146-2151.
 25. Payne JF, Wykoff CC, Clark WL, Bruce BB, Boyer DS, Brown DM. Randomized Trial of Treat and Extend Ranibizumab with and without Navigated Laser for Diabetic Macular Edema: TREX-DME 1-Year Outcomes. *Ophthalmology*. 2017 Jan;124(1):74-81.
 26. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:609-14.
 27. Mukkamala L, Bhagat N, Zarbin MA. Practical Lessons from Protocol I for the Management of Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol*. 2017; 60:91-108.
 28. Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina*. 2007; 27:1187-1195.
 29. Aksoy S, Yilmaz G, Akkoyun I, Yazici AC. Comparison of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide therapies for diffuse diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol*. 2015; 8(3): 550-555.
 30. Chan CKM, Lai TYY, Mohamed S, et al. Combined high-dose sub-tenon triamcinolone, intravitreal bevacizumab, and laser photocoagulation for refractory diabetic macular edema: a pilot study. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2012;32(4):672-8.
 31. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:854-861.
 32. Friedman SM, Almukhtar TH, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Topical Nepafenac in Eyes with Non-Central Diabetic Macular Edema. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2015;35(5):944-956.

33. Pinna A, Blasetti F, Ricci GD, Boscia F. Bromfenac eyedrops in the treatment of diabetic macular edema: a pilot study. *Eur J Ophthalmol.* 2017; 27(3): 326-330.
34. Kim YT1, Kang SW, Kim SJ, Kim SM, Chung SE, Combination of vitrectomy, IVTA, and laser photocoagulation for diabetic macular edema unresponsive to prior treatments; 3-year results. *Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250:679.
35. DRCR.net Protocolo U1. [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01945866](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01945866).
36. DRCR.net Protocolo V1. [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01909791](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01909791).
37. Micropulsed Laser in Association With Anti-VEGF for the Treatment of Macular Edema in Diabetic Patients (LAMED) [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02650050](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02650050).

18

Como diagnosticar e tratar o EMD na grávida e na criança?

João Chibante Pedro

O diagnóstico de retinopatia diabética (RD) requer a combinação de uma observação clínica cuidada e de meios complementares de diagnóstico de imagem adequados.

A observação deve ser realizada com dilatação pupilar, usando oftalmoscopia indireta, ou preferencialmente, através de lâmpada de fenda com interposição de lente de contacto ou de não contacto, sem restrições nestes dois tipos de doentes.

As duas técnicas de imagem usualmente utilizadas no diagnóstico do edema macular diabético (EMD) são o *Optical Coherence Tomography* (OCT), que no caso das grávidas, não há qualquer limitação no seu uso e no caso das crianças estará dependente da colaboração destas, mas atendendo a que raramente existe RD abaixo dos 10 anos¹, independentemente da duração da DM, este exame poderá ser realizado na grande maioria dos doentes em idade pediátrica. A fluoresceína usada na angiografia fluoresceínica (AF) não foi relacionada com efeitos teratogénicos, contudo deverá ser evitada no primeiro trimestre, a não ser que seja estritamente necessária. O seu uso na população pediátrica estará novamente dependente da sua colaboração.

TRATAMENTO DO EMD NA GRÁVIDA

O plano de vigilância deverá idealmente iniciar-se com uma observação prévia à conceção, e se não revelar RD, bastará uma consulta trimestral. Se nessa consulta inicial houver lesões de RD a grávida deverá ser reavaliada mensalmente, ou antes, em função da gravidade da RD e dos seus fatores de risco de progressão, sendo muitas vezes necessário antecipar o tratamento para antes da conceção^{2,3}.

Na grávida há um maior risco de desenvolvimento e de progressão da RD^{2,3,4}, que se agrava com os seguintes fatores⁴: a própria gravidez, o controlo glicémico prévio e durante a gravidez (nomeadamente a queda abrupta da HbA1c), a duração da DM, a RD pré existente, a tensão arterial sistólica, a nefropatia e a pré-eclampsia, pelo que o bom controlo metabólico dos fatores controláveis torna-se pedra basilar do tratamento destas doentes.

Se surgir um EMD a estratégia de tratamento passa por uma observação mais cuidada e controlo dos fatores de risco, podendo ter-se uma atitude mais expectante uma vez que alguns EMD regridem espontaneamente após o parto^{2,3}, pelo que não devem ser tratados de forma precipitada. Caso o EMD não melhore, piore ou ameace a visão deve-se iniciar o tratamento com laser focal ou em grelha, em função do padrão de difusão na AF. Se houver difusão foveal, ponderar o uso de laser não convencional (micropulsado/subliminar).

Se o laser não for eficaz, deve ponderar-se o uso de injeção intravítrea (IIV) de corticóides. O DRCR.net⁵ demonstrou que o laser é superior à IIV de Triancinolona aos 3 anos, mas que os esteróides são mais eficazes que o laser aos 4 meses, em termos de acuidade visual (AV) e de redução da espessura retiniana. Como após o parto pode haver uma regressão da gravidade da RD e a gravidez está limitada no tempo uma terapêutica eficaz mas circunscrita no tempo é uma alternativa válida, não se justificando o uso de corticóides sintéticos fluorados de longa duração (dexametasona e fluocinolona) pelo que a opção poderá passar pelo uso de triancinolona *off-label*, evitando ao máximo o seu uso no primeiro trimestre. Se houver alguma contra-indicação para o uso dos esteróides poder-se-á usar, de forma excepcional e em casos extremos, os anti-VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) no 2º ou 3º trimestre. Estes são potencialmente teratogénicos e embrio/fetotóxicos, logo não devem ser usados a não ser que o benefício ultrapasse largamente o potencial risco para o feto.

TRATAMENTO DO EMD NA CRIANÇA

Este grupo de doentes deverão ter a sua primeira observação 3 a 5 anos após o diagnóstico da DM e após os 10 anos, com uma periodicidade anual, atendendo ao facto de que a RD surge em média 8 a 10 anos após o diagnóstico^{6,7}. Se se iniciar um controlo mais agressivo da DM, em crianças previamente mal controladas, devem ser avaliados imediatamente e trimestralmente por um ano^{6,7}.

Felizmente o EMD é extremamente raro na população pediátrica com uma incidência menor a 1 por cada 100.000 pessoas por ano⁸. O tratamento das crianças será tendencialmente o usado nos adultos com as particularidades relacionadas a este escalão etário.

O tratamento padrão nos adultos baseia-se nos anti-VEGF IV, mas estes e os corticóides IV não são frequentemente usados neste grupo pediátrico pelo receio dos efeitos laterais, oculares e sistémicos, não estando aprovado o seu uso na população pediátrica. No entanto, o uso de anti-VEGF *off label* em crianças com retinopatia da prematuridade está a aumentar sem efeitos adversos significativos⁶, pelo que o seu uso é uma opção válida, limitado pela tolerabilidade das injeções repetidas (grupo etário onde os futuros dispositivos de libertação lenta poderão ser muito úteis).

O tratamento destes doentes será o seguinte:

- Melhoria do controlo metabólico. Um bom controlo glicémico, tensional e lipídico reduz o risco de aparecimento e de agravamento da RD.
- Laser. Quer seja realizado de forma focal ou em grelha o objetivo é a redução do EMD. Mas em muitos casos somente mantém a AV em vez de a melhorar. É um processo ablativo, destrutivo do tecido retiniano com lesões que aumentam de tamanho com o tempo, levando a alterações da visão cromática, visão noturna, alterações campimétricas e as vezes perdas de uma a duas linhas de acuidade visual.
- Anti-VEGF. Ao melhorar as alterações da barreira hematorretiniana, reduzem o EMD, não obstante os seus efeitos são transitórios e requerem reinjeções frequentes, devendo ser usados aqueles que têm melhores resultados com menor número de injeções. O seu uso reduz o risco em 2-3 vezes de perda de AV em comparação com o laser em monoterapia⁷.
- Corticóides. A inflamação crónica é relevante no desenvolvimento da RD, pelo que o uso de fármacos anti-inflamatórios tem potencial no tratamento desta patologia. Este grupo de fármacos inibe a actividade dos VEGF e de outros fatores pró-inflamatórios com um espectro de acção maior que os anti-VEGF, mas com efeitos laterais muito mais significativos, devendo ser usados com muita ponderação. A Triancinolona usada *off label*, mesmo o produto registado, melhora a AV, inibe a neovascularização e atrasa o desenvolvimento da DM. Os implantes de fluocinolona de longa duração, 3 anos, não reabsorvíveis ou o de mais curta duração (3 a 6 meses) de dexametasona reabsorvíveis, terão a vantagem de um menor número de atos invasivos.
- Cirurgia vítreo-retiniana. Nos casos de MER e síndrome de tração vítreo macular a vitrectomia combinada com triancinolona e laser tem um efeito benéfico, anatómico e funcional, nos EMD resistentes aos anti-VEGF.

Estes doentes devem ser submetidos a uma abordagem interdisciplinar entre o pediatra endocrinologista e o oftalmologista com monitorização contínua, principalmente na DM I, onde a probabilidade de desenvolvimento da RD é maior. É crucial um bom controle glicémico, pelo que as bombas de insulina podem atrasar o aparecimento e progressão da RD e do EMD. As atitudes oculares devem ser muito conservadoras devido à maior resposta inflamatória nestes doentes, sendo necessário o uso de terapêuticas combinadas de técnicas e de fármacos.

Referências

1. Olsen BS, Sjølie AK, Hougaard P, Johannesen J, Marinelli K, Jacobsen BB, Mortensen HB. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type I diabetes. *J Diabetes Complications*. 2004;18(3):160-4.
2. Egan AM, McVicker L, Heerey A, Carmody L, Harney F, Dunne FP. Diabetic Retinopathy in Pregnancy: A population-Based study of Women with Pregestational Diabetes. *J Diabetes Res*. 2015, ID310239 : 1-7.
3. Gaucher D, Saleh M, Sauer A, Averous L, Bourcier T, Speeg-Schatz C. Progression de la rétinopathie diabétique durant la grossesse". *J Fr Ophtalmol*. 2010;33:355-361.
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 2000; 23:1084-1091.
5. DRCR.net. A randomized trial comparing intravitreal triancinolone acetate and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115:1447-1449.
6. Forlenza GP, Stewart MW, Diabetic Retinopathy in Children. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;10(2):217-227.
7. Raczynska D, Zorena K, Urban B, Zalewski D, Skorek A, Malukiewicz G, Sikorski BL.. Current trends in the Monitoring and Treatment of Diabetic Retinopathy in Young Adults. *Mediators Inflamm*. 2014.ID 492926:1-13.
8. Sultan MB et al. Prevalence and incidence of macular edema in the pediatric population. 21st meeting EASDec, 2011.Poster.

19

Como tratar o EMD crónico?

Filipe Mira, Angelina Meireles, João Figueira

A definição de edema macular (EM) crónico não é consensual entre os diversos autores. Alguns definem-no como EM com evolução temporal superior a 12 meses^{1,2}, refratário a vários tratamentos prévios, enquanto outros argumentam uma evolução temporal superior a 6 meses³. Existem também os que estabelecem limites de espessura central da retina no OCT como critérios de cronicidade para além da evolução temporal⁴.

Provavelmente esta definição deveria ter em conta aspetos funcionais como acuidade visual (AV) e microperimetria, anatómicos (alteração da linha elipsóide, membrana limitante externa, focos hiperreflectivos intraretinianos, desorganização das camadas internas da retina, presença de fluído intra e sub-retiniano no OCT), bem como o historial de tratamento.

A definição atualmente mais aceite será a de EM com duração superior a 12 meses que apresenta uma resposta insuficiente ao tratamento prévio, incluindo três ou mais injeções de anti-VEGF nos últimos 6 meses².

No caso do EM secundário à diabetes (EMD), a fisiopatologia das formas crónicas é diferente dos EMD mais recentes, uma vez que nas fases mais iniciais da doença existe preferencialmente um excesso de mediadores que alteram a permeabilidade vascular, como o VEGF, ao passo que nas fases tardias, existe uma maior preponderância dos mecanismos inflamatórios⁵. Face a estes pressupostos a sua abordagem terapêutica poderá ser diferente.

Apesar do que se conhece da fisiopatologia, existe evidência clínica na utilização dos anti-VEGF no EMD crónico como se constatou no estudo RISE e RIDE⁶. Os doentes do grupo controlo, tratados apenas com laser, receberam ranibizumab ao final de 2 anos, verificando-se ganhos de AV, sem no entanto terem atingido a AV dos olhos tratados desde o início do estudo com ranibizumab, o que demonstra que o tratamento demasiado tardio limita a recuperação funcional.

Outros estudos também demonstraram o benefício dos anti-VEGF nesta fase da doença, sobretudo em doentes não respondedores a outros tratamentos⁶. Klein *et al.*³ avaliaram o efeito do *switch* para aflibercept em doentes com EMD crónico não respondedores a terapêutica prévia e verificaram melhoria anatómica e funcional nestes doentes. Fechter *et al.*⁷ demonstraram também a eficácia do ranibizumab em doentes tratados previamente com bevacizumab. Uma

possível explicação para estes resultados poderá estar relacionada com os diferentes mecanismos de ação dos fármacos utilizados e/ou no desenvolvimento de taquifilaxia aos tratamentos prévios.

O uso de corticóides parece ser mais consensual nesta fase tendo em conta a fisiopatologia do EMD crónico. Inicialmente o tratamento com corticóides cingia-se ao uso *off label* de triamcinolona intravítrea. Apesar do efeito de curta duração e os potenciais efeitos secundários como a hipertensão ocular e a catarata, este fármaco demonstrou ser mais efetivo que o placebo em doentes com EMD refratário⁸. Com o aparecimento dos corticóides de libertação prolongada o uso destes fármacos disseminou-se. Estes agentes proporcionam um menor número de injeções, de visitas e um controlo mais efetivo dos efeitos secundários (sobretudo a hipertensão ocular) apresentando bons resultados anatómicos e funcionais, especialmente em doentes pseudofáquicos^{9,10,11}. Os resultados do estudo MEAD¹² levaram à aprovação do implante de dexametasona para o tratamento do EMD crónico com resposta insuficiente ao tratamento prévio. Neste estudo demonstrou-se que com 4 a 5 injeções em 3 anos havia um ganho de ≥ 15 letras ETDRS em cerca de 22.8% dos doentes, resposta não dependente da existência de terapêutica prévia com anti-VEGF, resultados que foram posteriormente confirmados por outros estudos^{1,13,14,15}.

Também Dutra *et al.*¹⁶ e Akin *et al.*¹⁷, apesar de terem demonstrado uma melhoria estatisticamente significativa da AV e da espessura central da retina em doentes com EMD refratário tratados com implante de dexametasona, verificaram que a duração do efeito não atinge os 6 meses inicialmente propostos.

O acetato de fluocinolona é um implante intravítreo que está aprovado pela agência europeia do medicamento para o tratamento do EMD crónico que não responde favoravelmente à terapêutica prévia. Trata-se de um implante não biodegradável com efeito ao longo de 36 meses. Os estudos que estiveram na base da sua aprovação^{18,19} (FAME A e FAME B) demonstraram um ganho de ≥ 15 letras ETDRS em cerca de 28,7% dos doentes. Neste estudo, a subpopulação com EMD crónico (duração igual ou superior a 3 anos), apresentou resultados visuais significativamente melhores, com 34% destes olhos a apresentarem uma melhoria de pelo menos 15 letras, comparativamente com apenas 13.4% nos olhos com edema de mais curta duração.

Vários estudos de vida real corroboraram os resultados do estudo FAME, demonstrando uma melhoria anatómica nem sempre acompanhada da funcional^{20,21,22}.

Recentemente Figueira *et al.*² demonstraram uma melhoria anatómica rápida acompanhada de uma melhoria funcional mais lenta mas com um perfil de segurança que corrobora os resultados dos ensaios clínicos realizados.

Também Meireles *et al.*²² confirmaram a eficácia e segurança deste implante no tratamento do EMD em olhos vitrectomizados.

Tal como já foi mencionado, um dos principais problemas do uso dos

corticóides prende-se com os seus efeitos secundários, nomeadamente o aumento da pressão intraocular, embora na maioria dos casos seja possível o seu controlo exclusivamente com terapêutica tópica hipotensora. Em relação ao desenvolvimento muito frequente de catarata com este tipo de fármacos, há a salientar que a sua resolução através de cirurgia leva normalmente a uma melhoria da AV^{2,12,18,19}.

No que concerne à combinação de tratamentos, existem alguns estudos a decorrer. O protocolo U²³ promovido pelo grupo DRCC.net procura comparar a combinação de dexametasona com ranibizumab vs ranibizumab monoterapia. Outro estudo a decorrer é o COLLIDE²⁴ que tem como objetivo comparar a combinação dos fármacos com a dexametasona em monoterapia.

Tendo sido o primeiro tratamento para o edema macular, atualmente a fotocoagulação laser está indicada em situações refratárias à terapêutica prévia e sobretudo como adjuvante dos anti-VEGF e corticóides^{25,26}.

Em casos de EMD crónico associados a membrana epirretiniana e/ou tração vítreo-macular o uso de vitrectomia parece ser consensual. Neste grupo de doentes, Haller *et al.*²⁷ verificaram uma melhoria anatómica (diminuição de 153 µm na espessura central da retina) associado a ganhos funcionais (ganho de ≥10 letras ETDRS em 30% dos doentes).

No que diz respeito ao EMD crónico sem membrana epirretiniana e/ou tração, o uso de vitrectomia não é consensual. Simunovic *et al.*²⁸ verificaram neste grupo de doentes uma melhoria anatómica que nem sempre era acompanhada de melhoria funcional. Mesmo assim os autores concluíram tratar-se de uma opção terapêutica com resultados superiores ao laser isolado.

A abordagem do EMD crónico continua a ser um importante desafio para o oftalmologista espelhando a complexidade da sua fisiopatologia. A sua melhor compreensão e identificação será determinante para a otimização das estratégias fármaco-terapêuticas que possam atuar de forma sinérgica em múltiplos alvos. Serão ainda necessários mais estudos randomizados para demonstrar qual a melhor abordagem destes doentes.

Referências

1. Yucel O, Can E, Ozturk H, et al. Dexamethasone Implant in Chronic Diabetic Macular Edema Resistant to Intravitreal Ranibizumab Treatment. *Ophthalmic Res.* 2017;57:161-165.
2. Figueira J, Henriques J, Amaro M, et al. Nonrandomized, Open-Label, Multicenter, Phase 4 Pilot Study on the Effect and Safety of ILUVIEN® in Chronic Diabetic Macular Edema Patients Considered Insufficiently Responsive to Available Therapies (RESPOND). *Ophthalmic Res.* 2017;57:166-172.
3. Klein K, Cleary T, Reichel E. Effect of intravitreal aflibercept on recalcitrant diabetic macular edema. *Int J Retin Vitre* 2017 Apr 3;3:16.

4. Massin P, Erginay A, Tadayoni R, et al. Efficacy and safety of sustained-delivery fluocinolone acetonide intravitreal implant in patients with chronic diabetic macular edema insufficiently responsive to available therapies: a real-life study. *Clinical Ophthalmology*. 2016;10:1257-1264.
5. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30:343-358.
6. Bressler N, Varma R, Suñer IJ, et al. RIDE and RISE Research Groups. Vision-related function after ranibizumab treatment for diabetic macular edema: results from RIDE and RISE. *Ophthalmology*. 2014; 12:2461-2472.
7. Fechter C, Frazier H, Marcus WB, et al. Ranibizumab 0.3 mg for Persistent Diabetic Macular Edema After Recent, Frequent, and Chronic Bevacizumab: The ROTATE Trial. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016; 47:1-18.
8. Gillies C, Sutter K, Simpson M, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2006;113:1533-1538.
9. Das A, McGuire G, Rangasamy S. Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology*. 2015;122:1375-1394.
10. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372:1193-1203.
11. Avery L, Gordon M. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmology*. 2015:21-29.
12. David S, Boyer D, Young Y, Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014; 121:1904-1914.
13. Augustin J, Kuppermann D, Lanzetta P, et al. Ozurdex MEAD Study Group: Dexamethasone intravitreal implant in previous treated patients with diabetic macular edema: subgroup analysis of the MEAD study. *BMC Ophthalmol*. 2015;15:150.
14. Lazic R, Lukic M, Boras I, et al. Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intra-vitreous implant. *Retina*. 2014;34:719-724.
15. Total Y, Guler E, Guragac B. Dexamethasone intravitreal implant for chronic diabetic macular edema resistant to intravitreal bevacizumab treatment. *Curr Eye Res*. 2015;22:1-7.
16. Dutra M, Pastorino M, Navarro R et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2014;231:141-146.
17. Akinin I, Melki L. Longitudinal Study of Sustained-Release Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*. 2016; 235:187-8.
18. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al; FAME Study Group. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:626-635.
19. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al; FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119:2125-2132.
20. Ibraheem G, David S, Maged H, et al. Diabetic macular edema Outcomes in eyes treated with fluocinolone acetonide intravitreal implant: Real-world UK experience. *Eur J*

- Ophthalmol. 2017; 27:357-362.
21. Habiba S, Astha A, Yit Y. Clinical utility of intravitreal fluocinolone acetonide implant in the management of patients with chronic diabetic macular edema: a review of the current literature. *Clinical Ophthalmology*. 2017;11:583-590.
 22. Meireles A, Goldsmith C, El-Ghrably I, et al. Efficacy of 0.2 µg/day fluocinolone acetonide implant (ILUVIEN) in eyes with diabetic macular edema and prior vitrectomy. *Eye*. 2017 May;31(5):684-690. Doi: 10.1038/eye.2016.303. Epub 2017 Jan 13
 23. Phase II combination steroid and anti-VEGF for persistent diabetic macular edema. *Clinical Trials.gov*.
 24. Combination Ozurdex and Lucentis vs Ozurdex monotherapy in incomplete responders with diabetic macular edema (COLLIDE). *Clinical Trials.gov*.
 25. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*.1985;103:1796-1806.
 26. Romero-Aroca P. Is Laser Photocoagulation Treatment Currently Useful in Diabetic Macular Edema? *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2015; 4: 5-8.
 27. Haller J.A, Qin H, Apte S. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*. 2010;117:1087-1093.
 28. Simunovic M, Hunyor A, Ho I. Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol*. 2014; 49: 188-195.



20

Qual a influência da cirurgia de catarata no EMD?

Lilianne Duarte, Belmira Beltrán

A cirurgia de catarata é o procedimento cirúrgico oftalmológico mais frequente e com melhor prognóstico visual¹.

Em doentes com Diabetes Mellitus (DM) há uma maior incidência de catarata e o seu desenvolvimento é mais precoce. Estes doentes têm também um pior resultado visual após cirurgia de catarata¹⁻⁵. Vários estudos publicados têm demonstrado que existe um risco acrescido (de 31% a 81%) de aparecimento ou agravamento de edema macular em doentes diabéticos sem ou com retinopatia diabética submetidos a cirurgia de catarata⁶⁻⁹.

No passado a cirurgia de catarata por técnica de extração extracapsular estava associada a um maior risco de desenvolvimento do edema macular diabético (EMD) ou ao agravamento da retinopatia diabética^{5,10,11}. A evolução da cirurgia por facoemulsificação e colocação de lente intraocular no saco capsular (FACO+LIO) tornou este procedimento mais seguro, mais rápido e menos invasivo. Apesar da diminuição das complicações pós-operatórias com o advento da FACO, a síndrome de Irvine-Gass com Edema macular cistóide (EMC), pode ocorrer em alguma percentagem de doentes devido ao aumento da permeabilidade capilar pela libertação de mediadores pró-inflamatórios (por ex. prostaglandinas) e indutores do aumento da permeabilidade vascular (por ex. VEGF) durante o trauma cirúrgico. No doente diabético, em que a barreira hematorretiniana está alterada, estes factores propiciam o risco aumentado de edema macular^{8,12}.

De acordo com o DRCR.net (Protocolos P e Q) o risco é maior em doentes com história prévia de edema macular com ou sem tratamento¹³ e principalmente em casos de Edema Macular Clinicamente Significativo (EMCS)^{12,14}. No trabalho do DRCR.net, com base na Tomografia Ótica de Coerência (OCT) e Angiografia Fluoresceínica (AF) categorizaram três tipos de edema macular: EMD isolado (em 44%), combinação de EMD com EMC (em 42%), e EMC isolado (em 14%). Apesar de o EMC isolado ser menos frequente nos doentes diabéticos do que as outras formas, tem mesmo assim uma incidência maior do que na população não diabética (1%). O diagnóstico diferencial entre o EMD e o EMC nem sempre é fácil, principalmente devido à elevada frequência das formas mistas, e é feito com base nos achados do OCT e AF^{13,15,16}. O EMC ou

Irvine-Gass surge entre 4-6 semanas após cirurgia (EMD surge em dias). Na AF há hiperfluorescência peripapilar (não presente no EMD) e aspeto petalóide na mácula, e o OCT mostra edema macular cístico atingindo preferencialmente as camadas mais anteriores da retina, sem desorganização das mesmas. No EMD, este pode ser espongiiforme, difuso, com microquistos, com desorganização das camadas e atingimento e/ou atrofia da camada de fotorreceptores (importante para o prognóstico visual). Normalmente acompanha-se com lesões de retinopatia diabética como microaneurismas, hemorragias e/ou exsudados maculares (Figuras 1 e 2).

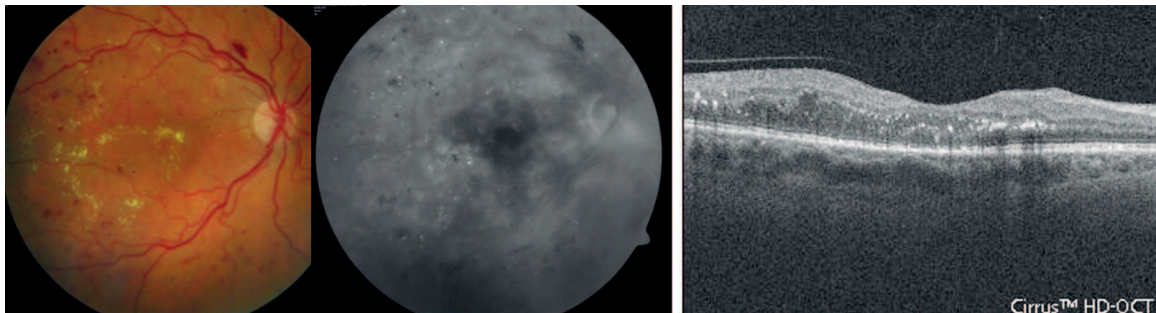


Fig. 1 EMD em que na retinografia e angiografia se visualizam lesões de RD como hemorragias, exsudados, derrame difuso, e no OCT alguns quistos, pontos hiperrefletivos correspondentes a hemorragias e exsudados, desorganização moderada das camadas e atrofia da camada de fotorreceptores e EPR.

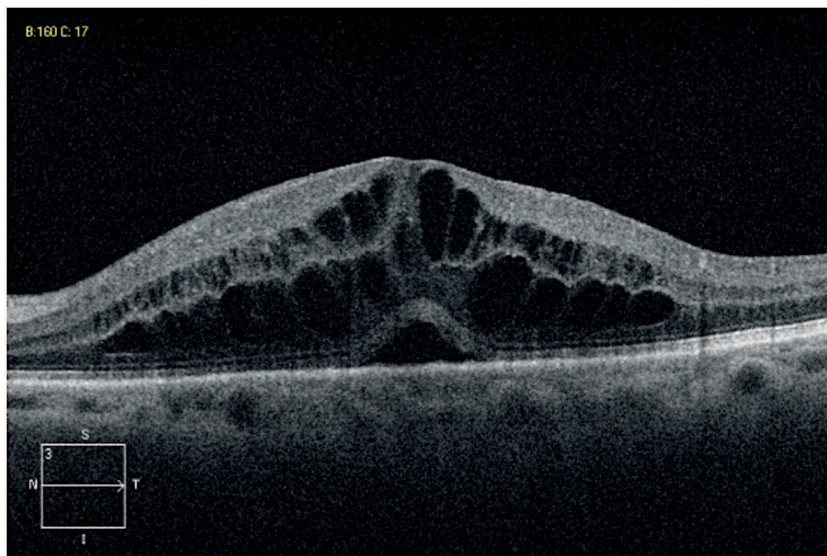


Fig. 2 EMC no OCT. Presença de espaços quísticos simetricamente distribuídos em redor da fóvea, não provocando uma disrupção ou desorganização das camadas da retina e com preservação da continuidade do complexo fotorreceptores-EPR

Nelson *et al.* descrevem que analisando a espessura macular central com o OCT após cirurgia de catarata há um aumento estatisticamente significativo até 3 meses após a cirurgia, mesmo em doentes sem edema macular¹⁵.

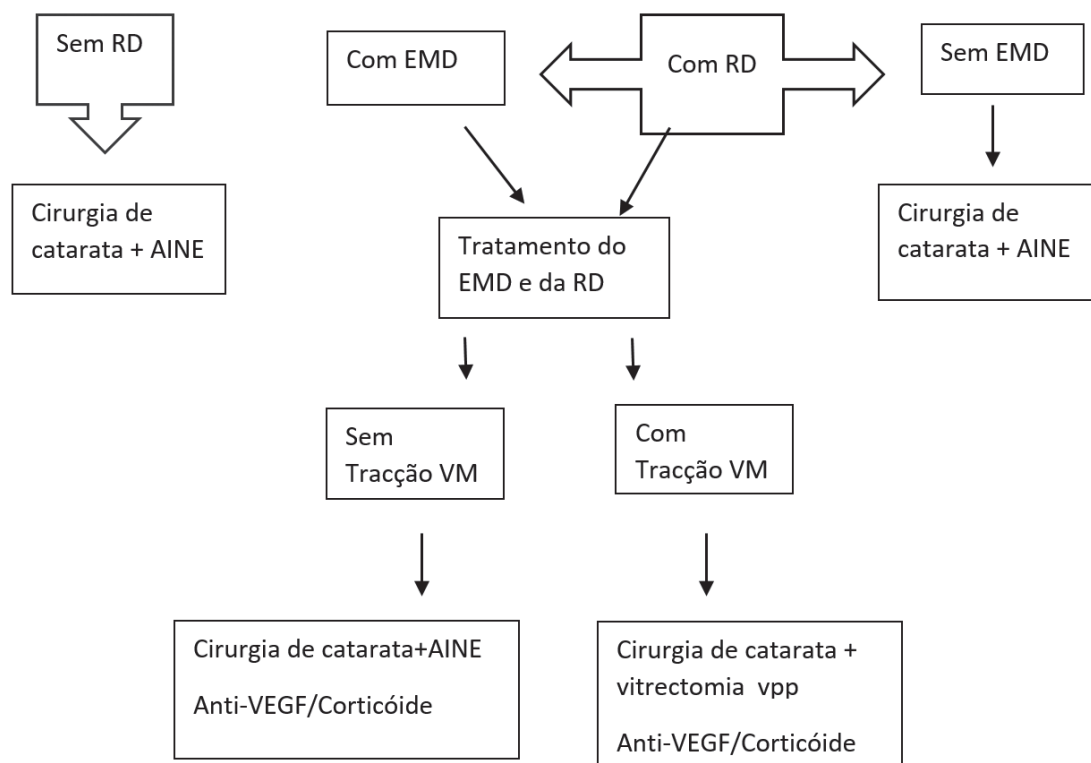
Existem algumas particularidades a ter em conta na preparação do doente diabético antes da cirurgia, como seja o controlo metabólico com redução dos valores da HbA1c para valores inferiores a 7% de forma progressiva, controlo dos valores tensionais (<130/80mmHg) e controlo dos valores do colesterol e triglicéridos.

No procedimento cirúrgico e para facilitar a fotocoagulação LASER ou na eventualidade de uma cirurgia de vitrectomia posterior *via pars plana* (VVPP) no futuro, devemos realizar uma capsulorrexis circular contínua grande, para evitar a contração da capsulorrexis anterior. É aconselhável a colocação de uma LIO de grande ótica, acrílica e evitar o uso de lentes de silicone^{11,12}. E como em todos os pacientes com patologia macular não está aconselhado o uso de lentes intraoculares multifocais ou difrativas. A técnica deve ser feita com o mínimo de traumatismo possível, sendo aconselhável o polimento da cápsula posterior para evitar opacificação da mesma, já que esta intercorrência é mais frequente nos doentes diabéticos e o LASER YAG para o tratamento da opacidade da cápsula posterior está associado a maior risco de edema macular.

Relativamente à profilaxia para prevenir o EMD, a aplicação tópica de um AINE (anti-inflamatório não esteróide) pré-operatoriamente está aconselhada. O Nepafenac é o único aprovado pela EMA (European Medicines Agency) para a prevenção do EM nos diabéticos, e recentemente foi demonstrado o efeito preventivo com a aplicação durante os 3 meses após a cirurgia¹⁷⁻¹⁹.

Nos doentes com RDNP e já com EMD, sempre que possível deve-se tratar tanto a RD como o EMD previamente à cirurgia de catarata²⁰. Se pela opacidade do cristalino não for possível visualizar e tratar a retinopatia diabética e/ou o edema macular, preconiza-se a associação ao tratamento cirúrgico de injeção intravítrea de anti-VEGF ou corticóides. Quando evidenciada a presença de tração vítreo-macular (TVM) identificada por OCT, a cirurgia combinada de FACO+LIO e VVPP associada à utilização peri-operatória de anti-VEGF ou corticosteróides está indicada. Alguns estudos demonstraram o benefício da cirurgia de catarata combinada com injeção intraoperatória de fármacos anti-VEGF ou corticosteróides em doentes com retinopatia diabética mesmo sem envolvimento central, com uma melhor recuperação visual no pós-operatório imediato por redução da espessura macular central^{13,20-22} (Esquema1).

Mais estudos são importantes para estabelecer orientações clínicas mais precisas no tratamento do EMD associado à cirurgia de catarata.



Esquema 1 | PROCEDIMENTO PROPOSTO NA CIRURGIA DE CATARATA NO DIABÉTICO

Referências

1. Klein BE, Klein R, Moss SE. Prevalence of cataracts in a population-based study of persons with diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 1985;92(9):1191-6.
2. Klein BE, Klein R, Moss SE. Incidence of cataract surgery in the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1995;119(3):295-300.
3. Hayashi K, Igarashi C, Hirata A, Hayashi H. Changes in diabetic macular oedema after phacoemulsification surgery. 2007.
4. Degenring RF, Vey S, Kampeter B, Budde WM, Jonas JB, Sauder G. Effect of uncomplicated phacoemulsification on the central retina in diabetic and non-diabetic subjects. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;245(1):18-23.
5. Rossetti L, Autelitano A. Cystoid macular edema following cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000;11(1):65-72.
6. Dowler JG, Sehmi KS, Hykin PG, Hamilton AM. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology*. 1999;106(4):663-8.
7. Pollack A, Leiba H, Bukelman A, Abrahami S, Oliver M. The course of diabetic retinopathy following cataract surgery in eyes previously treated by laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol*. 1992;76(4):228-31.
8. Pollack A, Leiba H, Bukelman A, Oliver M. Cystoid macular oedema following cataract extraction in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol*. 1992;76(4):221-4.

9. Krepler K, Biowski R, Schrey S, Jandrasits K, Wedrich A. Cataract surgery in patients with diabetic retinopathy: Visual outcome, progression of diabetic retinopathy, and incidence of diabetic macular oedema. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240(9):735-738.
10. Romero-Aroca P, Fernández-Ballart J, Almena-Garcia M, Méndez-Marín I, Salvat-Serra M, Buil-Calvo JA. Nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema progression after phacoemulsification: Prospective study. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32(9):1438-1444.
11. Benson WE, Brown GC, Tasman W, McNamara JA, Vander JF. Extracapsular cataract extraction with placement of a posterior chamber lens in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1993;100(5):730-8.
12. Samanta A, Kumar P, Machhua S, Rao GN, Pal A. Incidence of cystoid macular oedema in diabetic patients after phacoemulsification and free radical link to its pathogenesis. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(9):1266-72.
13. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Authors/Writing Committee TDR-CR, Baker CW, Almkhatar T, et al. Macular edema after cataract surgery in eyes without preoperative central-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(7):870-9.
14. Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of Macular Edema after Cataract Surgery in Patients with Diabetes Using Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology.* 2007;114(5):881-889.
15. Nelson ML, Martidis A. Managing cystoid macular edema after cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003;14(1):39-43.
16. Munk MR, Jampol LM, Simader C, et al. Differentiation of Diabetic Macular Edema From Pseudophakic Cystoid Macular Edema by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2015;56(11):6724.
17. Callanan D, Williams P. Topical nepafenac in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2008;2(4):689-692.
18. Singh R, Alpern L, Jaffe GJ, et al. Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1259-1269.
19. Singh R, Staurengi G, Pollack A, et al. Efficacy of nepafenac ophthalmic suspension 0.1% in improving clinical outcomes following cataract surgery in patients with diabetes: an analysis of two randomized studies. *Clin Ophthalmol.* 2017;Volume 11:1021-1029.
20. Chae JB, Joe SG, Yang SJ, et al. Effect of combined cataract surgery and ranibizumab injection in postoperative macular edema in nonproliferative diabetic retinopathy. *Retina.* 2014;34(1):149-56.
21. Callanan D, Williams P. Topical nepafenac in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2008;2(4):689-92.
22. Akinci A, Muftuoglu O, Altinsoy A, Ozkilic E. Phacoemulsification with intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide injection in diabetic patients with clinically significant macular edema and cataract. *Retina.* 2011;31(4):755-758.



21

Qual a inter-relação entre o glaucoma e o EMD?

Cláudia Farinha, Rufino Silva, Carlos Marques Neves

A diabetes mellitus (DM) e o glaucoma apresentam alguns fatores comuns nos mecanismos vasculares cujo racional permite levantar a questão da possibilidade de existência de correlação positiva entre ambos. No entanto, quer estudos epidemiológicos, quer estudos observacionais e/ou retrospectivos, têm falhado a evidência científica definitiva da sua correlação. Esta evidência é não conclusiva mesmo em estudos de meta-análise, como descrito por Yih-Chung e colaboradores em 2017¹. O principal fator de não concordância positiva ou neutra é a existência de múltiplos vieses, nos elementos estudados.

A associação entre DM, retinopatia diabética (RD) e glaucoma, foi avaliada também num estudo de coorte retrospectivo num período de 16 anos, em cerca de 6,3 milhões de habitantes na Dinamarca. A incidência do diagnóstico de glaucoma de *novo* foi de 0,07 por 1000 habitantes/ano na população, sendo de 36 por 1000/ano em doentes também com DM. Os doentes diabéticos apresentaram um risco 2 vezes maior para desenvolvimento de glaucoma. Além disso, a presença de RD sozinha ou em combinação com nefropatia diabética, também se associou a risco aumentado de glaucoma. Segundo estes autores existe portanto uma forte associação entre DM, RD e a incidência de glaucoma².

Por outro lado, a inter-relação entre o edema macular diabético (EMD) e o glaucoma não é imediata. No entanto é importante lembrar que os tratamentos atualmente utilizados como primeira e segunda linha no EMD podem ter influência na pressão intraocular (PIO), tanto a curto como médio e longo prazo, e como tal os seus efeitos não devem ser menosprezados, em especial se estamos perante um doente já com diagnóstico de glaucoma prévio.

O efeito dos anti-angiogénicos (anti-VEGF) na PIO tem sido, nos últimos anos, alvo de estudos que comprovam que parece existir um efeito cumulativo hipertensivo após várias injeções de anti-VEGF^{3,4}. Uma análise *post hoc* dos estudos MARINA e ANCHOR para a DMI, revelou que 2,1% e 3,6% dos olhos, respetivamente, aumentaram em média 6 mmHg, atingindo valores de 25 mmHg ou superior em pelo menos duas visitas consecutivas durante 2 anos de *follow-up*, quando comparados com 0,4% e 0,0%, nos grupos controlo⁵. Resultados semelhantes foram reportados noutros estudos em doentes com DMI sem história conhecida de glaucoma ou hipertensão ocular (HTIO). Estes efeitos sobre a PIO foram ainda mais prevalentes em doentes com glaucoma pré-existente⁴⁻⁶. Na população Canadiana,

numa análise epidemiológica entre 2009 e 2013, em doentes que receberam injeções intra-vítreas de bevacizumab por DMI, Eadie *et al.* reportaram que a realização de 7 ou mais injeções anualmente estava associada a um risco mais elevado de cirurgia anti-glaucomatosa⁷. Em doentes com EMD tratados com anti-VEGF não existiam até recentemente estudos sobre este tema, no entanto em 2015 Bressler S, *et al.* publicou uma análise *ad hoc* do Protocolo I do DRCR.net que veio demonstrar a existência desta relação também no tratamento do EMD⁸. PIO superior a 22 mmHg e com aumento >6 mmHg em duas visitas consecutivas em relação ao *baseline*, ou necessidade de iniciar/ aumentar tratamentos anti-hipertensores farmacológicos ou cirúrgicos foram considerados *outcomes* a 3 anos nesta análise. A probabilidade cumulativa de os atingir aos 3 anos foi significativamente diferente entre os dois grupos - grupo controlo vs grupo ranibizumab com laser diferido/ concomitante - 3,4% e 9,5%, respetivamente. Isto traduziu-se num risco global de 6% aos 3 anos para doentes em tratamento com ranibizumab, embora com intervalos de confiança grandes. O número de injeções não se correlacionou, no entanto com o risco de aumento da PIO. De facto, a patofisiologia associada ao aumento da PIO após tratamento de longo-prazo com anti-VEGF ainda não é bem conhecida, mas existem algumas hipóteses como o desenvolvimento de obstrução ou resistência permanente de saída do humor aquoso por lesão no trabéculo após vários picos de hipertensão ocular aquando das injeções intra-vítreas; efeito farmacotóxico direto; ou trabeculite crónica^{4,5}. Yanuzzi N. *et al*, reportou também que uma técnica de injeção rápida (<1 segundo) e com volumes um pouco acima de 0,05 ml estava associada a um risco 5 vezes superior de desenvolver HTIO persistente, por maior pico tensional e possivelmente maior trauma crónico do trabéculo³. As causas para este fenómeno são assim, provavelmente, multifatoriais. Independentemente do mecanismo patofisiológico, é hoje globalmente aceite que doentes que estejam a fazer tratamento crónico com anti-VEGF devem ser regularmente monitorizados para a PIO e atitudes terapêuticas devem ser implementadas quando necessário por forma a preservar a função visual do doente, e em especial se estivermos perante um doente já com diagnóstico de glaucoma⁸.

Em relação ao tratamento do EMD com corticosteróides intra-vítreos, como é o caso dos implantes de dexametasona e de fluocinolona, os seus efeitos sobre a PIO são já mais conhecidos e estudados, e parecem prender-se com o efeito do corticóide sobre a malha trabecular, embora o mecanismo exato ainda seja alvo de debate. Em relação ao implante de dexametasona, a análise a 3 anos do estudo MEAD mostrou aumento da PIO ≥ 10 mmHg em 27,7% dos casos, com instituição de medicação anti-hipertensora em 41,5%, mas necessidade de cirurgia em apenas 0,3% dos casos. O pico máximo de HTIO ocorre por norma durante o segundo mês e no primeiro ano, e não parece haver um efeito cumulativo de várias injeções sobre a PIO, com um perfil de PIO semelhante entre as várias injeções⁹. O implante de fluocinolona mostrou efeitos semelhantes no estudo FAME: 37,1% desenvolveram HTIO, com necessidade de medicação em

38,4%¹⁰. A necessidade de cirurgia filtrante foi, no entanto de 4,8% aos 3 anos. Algumas razões apontadas para a diferença entre os dois corticóides é o facto de ativarem diferentes padrões de expressão genética nas células da malha trabecular e o facto de o implante de fluocinolona ser mais lipofílico e acumular-se mais no trabéculo⁹.

Outra questão é o aumento imediato da PIO que a injeção intra-vítrea em si acarreta, e que assume especial importância no doente com glaucoma pelo dano extra que pode causar sobre fibras nervosas já comprometidas pela patologia glaucomatosa. Foi já demonstrado que após a administração intra-vítrea de anti-VEGF existe uma subida aguda da PIO, e que esta compromete o fluxo sanguíneo da retina justa-papilar e do nervo ótico. Após injeção intra-vítrea de ranibizumab, por exemplo, a PIO aumenta na primeira hora após a administração (18% dos casos acima de 30 mmHg), sendo que em 60 minutos a PIO tende a normalizar para valores próximos do *baseline*¹¹. Além do aumento da PIO, a pressão de perfusão ocular (que será uma medida mais adequada da perfusão do nervo ótico) também diminui significativamente imediatamente após a injeção¹¹. Em indivíduos sem outras comorbilidades oculares estas alterações são transitórias e parecem não acarretar risco significativo, no entanto em doentes com glaucoma, em que os mecanismos de regulação da PIO estão comprometidos, a normalização da PIO pode demorar mais e estes efeitos podem ser deletérios⁵. Embora o impacto destas variações em doentes com glaucoma não tenha sido ainda alvo de estudos, foi já demonstrado que variações abruptas na PIO após cirurgia de catarata podem levar ao agravamento dos campos visuais neste grupo de doentes⁵. Alguns autores sugerem assim o tratamento profilático com anti-hipertensores oculares por forma a evitar o pico tensional pós-injeção em doentes com glaucoma ou hipertensão ocular^{5,12,13}.

Por fim, vale a pena abordar o doente com rubeose da íris com ou sem glaucoma neovascular. Neste grupo de doentes o tratamento formal da retinopatia proliferativa associada é a fotocoagulação panretiniana, no entanto vários estudos mostram que a utilização prévia ou concomitante de anti-VEGF intra-vítreo pode auxiliar na redução rápida da neovascularização a nível do ângulo camerular e íris e, conseqüentemente, da PIO se o ângulo ainda não estiver encerrado por sinéquias periféricas anteriores. O laser tem uma atuação mais lenta no controlo do processo neovascular, e muitas vezes não atua suficientemente rápido em doentes com doença rapidamente progressiva, com conseqüente perda funcional irreversível^{14,15}. O Protocolo S já demonstrou aliás que o tratamento com anti-VEGF é não inferior à fotocoagulação panretiniana a dois anos na retinopatia diabética proliferativa, e o estudo CLARITY recentemente publicado veio reforçar estes resultados, especialmente em doentes com EMD concomitante^{16,17}. No entanto é importante recordar que nestes doentes procedimentos adicionais, como a paracentese da câmara anterior, podem ser necessários para evitar a subida excessiva da PIO e dano adicional do nervo ótico^{14,15}.

Referências

1. Tham YC, Cheng CY. Associations between chronic systemic diseases and primary open angle glaucoma: an epidemiological perspective. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2017;45(1):24-32.
2. Horwitz A, Petrovski BÉ, Torp-Pedersen C, et al. Danish Nationwide Data Reveal a Link between Diabetes Mellitus, Diabetic Retinopathy, and Glaucoma. *J Diabetes Res*. Hindawi Publishing Corporation; 2016;2016:13-5.
3. Yannuzzi NA, Patel SN, Bhavsar KV, et al. Predictors of sustained intraocular pressure elevation in eyes receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Am J Ophthalmol*. 2014;158:319-27.e2.
4. Dedania VS, Bakri SJ. Sustained Elevation Of Intraocular Pressure After Intravitreal Anti-Vegf Agents: What Is the Evidence? *Retina*. 2015;35(5):841-58.
5. Aref AA. Management of immediate and sustained intraocular pressure rise associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection therapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(2):105-10.
6. Hoang QV, Tsuang AJ, Gelman R, et al. Clinical predictors of sustained intraocular pressure elevation due to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*. 2013;33(1):179-87.
7. Eadie BD, Etmnan M, Carleton BC, et al. Association of Repeated Intravitreal Bevacizumab Injections With Risk for Glaucoma Surgery. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2017:1-6.
8. Bressler SB, Almkhatar T, Bhorade A, et al. Repeated Intravitreal Ranibizumab Injections for Diabetic Macular Edema and the Risk of Sustained IOP Elevation or Ocular Hypotensive Treatment. *JAMA Ophthalmol*. 2016;133(5):1064-77.
9. Maturi RK, Pollack A, Uy HS, et al. Intraocular Pressure in Patients With Diabetic Macular Edema Treated With Dexamethasone Intravitreal Implant in the 3-Year Mead Study. *Retina*. 2016;36(6):1143-52.
10. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2125-32.
11. Lee JW, Park H, Choi JH, et al. Short-term changes of intraocular pressure and ocular perfusion pressure after intravitreal injection of bevacizumab or ranibizumab. *BMC Ophthalmology*. 2016;16(1):69.
12. Kim G-N, Han Y-S, Chung I-Y, et al. Effect of Dorzolamide/Timolol or Brinzolamide/Timolol prophylaxis on intravitreal anti-VEGF injection-induced intraocular hypertension. *Semin Ophthalmol*, 2013;28(2):61-7.
13. El Chehab H, Le Corre A, Agard E, et al. Effect of topical pressure-lowering medication on prevention of intraocular pressure spikes after intravitreal injection. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(3):277-83.
14. Wakabayashi T, Oshima Y, Sakaguchi H, et al. Intravitreal Bevacizumab to Treat Iris Neovascularization and Neovascular Glaucoma Secondary to Ischemic Retinal Diseases in 41 Consecutive Cases. *Ophthalmology*. 2008;115(9): 1571-80, 1580.e1-3.
15. Kim M, Lee C, Payne R, et al. Angiogenesis in Glaucoma Filtration Surgery and Neovascular Glaucoma-A Review. *Surv Ophthalmol*, 2015;60(6):524-35.
16. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Jama*, 2015;314(20):2137.
17. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*, 2017;2193-203.

22

Quais os ensaios clínicos mais relevantes no EMD?

Maria João Veludo, Maria da Luz Cachulo

Ao longo dos anos, numerosos estudos têm comprovado a eficácia de três regimes terapêuticos: laser, antiangiogénicos e corticoesteróides no tratamento do edema macular diabético (EMD), sendo, contudo, os resultados dos ensaios clínicos da última década favoráveis aos dois últimos regimes terapêuticos.

TERAPÊUTICA LASER NO EMD

O papel do laser no EMD mudou nas últimas três décadas.

Historicamente o *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* usando o laser Macular (focal/grelha) foi considerado o *standard of care* para o tratamento do EMD Clinicamente Significativo (EMDCS)¹.

O Laser focal é dirigido a áreas específicas de microaneurismas com exsudação.

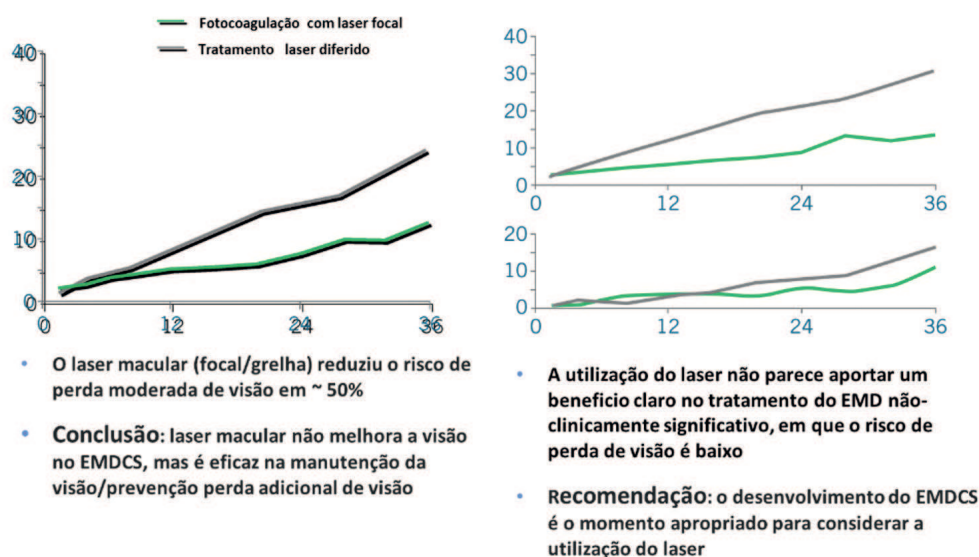
A Grelha Macular envolve a aplicação de um padrão de laser em grelha a áreas de edema.

As duas técnicas levavam à estabilização da função visual, contudo o tratamento do EMDCS com laser macular “clássico” apresenta riscos significativos, e novas técnicas com menor intensidade, menor efeito inflamatório, estão associadas a uma redução substancial dos efeitos adversos (Figura 1).

Para reduzir os efeitos adversos do laser clássico foi modificado o protocolo ETDRS original.

O DRCR.net (Fong *et al.*, 2007) comparou a técnica de Grelha Macular leve com o protocolo ETDRS modificado comprovando o benefício desta última técnica.

Mais recentemente o Laser Pascal, introduzido no mercado em 2005 e o Laser micropulsado *subthreshold* utilizando diferentes comprimentos de onda, nomeadamente 532 nm, permitem maior benefício, maior segurança quando comparado com o laser verde convencional no tratamento do EM clinicamente significativo (Figueira J. *et al.*, 2009)².



TERAPÊUTICA ANTIANGIOGÊNICA (ANTI - VEGF) INTRAVÍTREA

Desde 2010 sucederam - se numerosos ensaios clínicos comprovando o benefício dos anti - VEGF no tratamento do EMD. Todos os três Anti - VEGF (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept) têm melhoria sustentada na acuidade visual e o maior ganho visual ocorre no 1º ano de tratamento.

ENSAIOS CLÍNICOS MAIS REVELANTES COM anti - VEGF (Figuras 2 e 3):

RISE e RIDE
 RESTORE
 DRRCR.net protocolo I
 RETAIN
 REVEAL
 RESPOND
 VIVID E VISTA
 BOLT
 Protocolo T
 DAVE (a decorrer: RZB 0.3mg em monoterapia versus RZB 0.3mg em combinação com fotocoagulação panretiniana guiada com Angiografia Wide-field.

Como Ranibizumab (Lucentis®) surgem os primeiros estudos randomizados, fase III, nomeadamente os resultados do RISE e RIDE publicados em 2012.

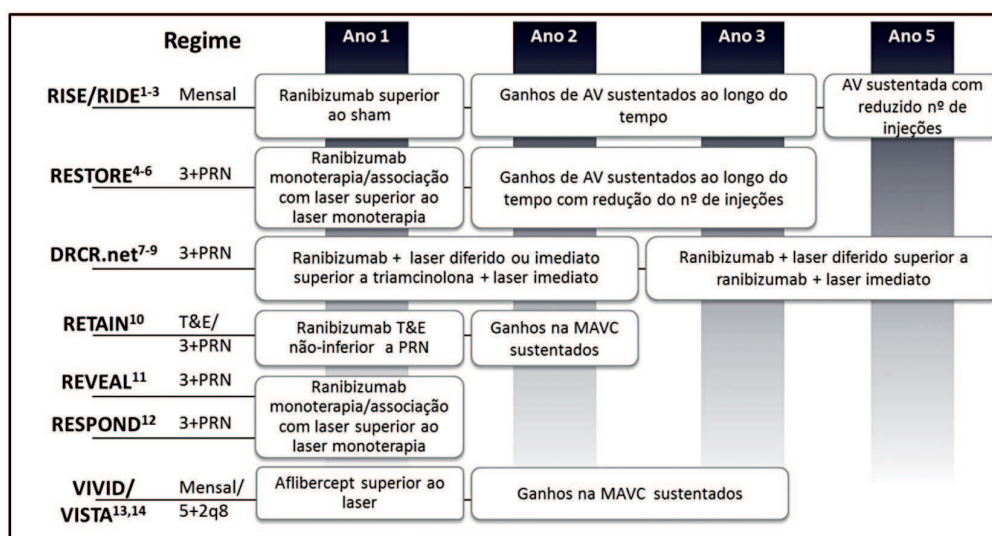


Fig. 2 Evidência de fase III demonstra eficácia dos tratamentos anti-VEGF no EMD
 1. Brown DM, et al. *Ophthalmology*. 2013; 120:2013-22; 2. Nguyen QD, et al. *Ophthalmology*. 2012; 119:789-801; 3. Morse, LS. 37th Macular Society meeting 2014; 4. Mitchell P, et al. *Ophthalmology*. 2011; 118:615 - 25; 5. Lang GE, et al. *Ophthalmology*. 2013; 120:2004 - 12; 6. Schmidt - Erfurth U, et al. *Ophthalmology*. 2014; 121:1045 - 53; 7. Elman MJ, et al. *Ophthalmology*. 2010; 117:1064 - 77; 8. Elman MJ, et al. *Ophthalmology*. 2011; 118:609 - 14; 9. Elman MJ, et al. *Ophthalmology*. 2012; 119:2312-8; 10. Prunte C. AAO 2013; 11. Ohji M. ARVO 2012; 12. Sheidow T. ARVO 2013; 13. Korobelnik JF, et al. *Ophthalmology*. 2014 epub ahead of print; 14. <http://investor.regeneron.com/releases>

	RISE e RIDE	RESTORE	RETAIN	DRCR Protocol I	VIVID e VISTA	DRCR Protocol T
Braços de tratamento	RBZ 0.3 mg mensal RBZ 0.5 mg mensal Sham injeção mensal	RBZ 0.5 mg PRN* + sham laser RBZ 0.5 mg PRN* + laser Laser + sham injeção	RBZ 0.5 mg T&E RBZ 0.5 mg T&E + laser RBZ 0.5 mg PRN	RBZ 0.5 mg PRN + laser imediato RBZ 0.5 mg PRN + laser diferido** TMC 4 mg + laser imediato Laser + sham injeção PRN	AFT 2 mg mensal AFT 2 mg bi-mensal*** Laser + sham injeção	RBZ 0.3 mg "Modified PRN" AFT 2 mg "Modified PRN" BZB 1,25 mg "Modified PRN"

*Após 3 injeções de loading; ** ≥ 24 weeks.

*** Após 5 injeções de loading

RBZ: ranibizumab; AFT: aflibercept; BZB: Bevacizumab

Fig. 3 Estudos comparativos directos anti-VEGF vs Laser⁴

RISE E RIDE

Dois estudos paralelos, multicêntricos, comparam ranibizumab (RBZ) 0.3 mg ou 0.5 mg mensais vs Laser e injeção sham. No final do terceiro ano foi permitido continuar tratamento em PRN com RBZ 0.5 mg³.

RESTORE

RBZ 0.5mg vs RBZ e Laser vs Laser monoterapia (Figuras 4 e 5).

Melhoria da AV em 46% a 50% com RZB ou RZB+Laser (L) comparado com 21% a 23% dos doentes baseline e em 24% dos doentes com L monoterapia.

Diminuição da espessura macular central nos grupos RZB (118.7%) e RZB+L (128.3%) quando comparado com L monoterapia (61.3%) Não necessidade de laser em 85.5% - 97.3% dos doentes durante o último ano de estudo (Mês 24 -Mês 36)⁵⁻⁶.

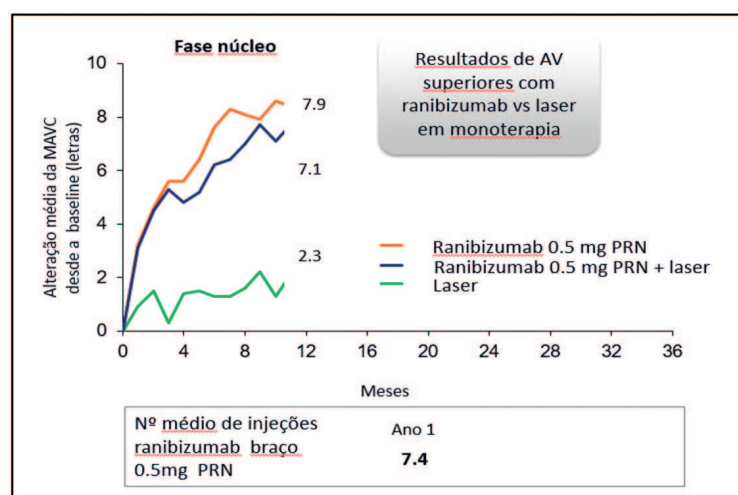


Fig. 4 RESTORE: o tratamento precoce com RZB permite ganhos AV imediatos e sustentados a 12 meses.

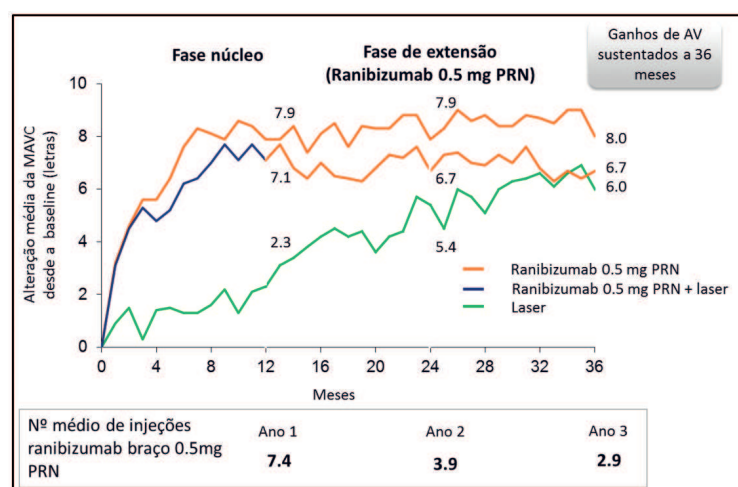


Fig. 5 RESTORE: Ganhos sustentados AV ao longo de 3 anos de tratamento com RZB (Adaptado de *Ophthalmology*, 121, Schmidt - Erfurth U et al, 'Three - year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study', 1045 - 53)

DRCR PROTOCOLO I

RBZ 0.5mg com Laser imediato ou diferido vs RBZ com laser imediato vs injeção *sham* e Laser imediato

Em 2 anos:

- 50% dos olhos tratados com anti-VEGF e laser imediato ou diferido melhoraram mais de 10 letras (2 linhas) comparado com 30% tratados com laser em monoterapia ou com corticóides intravítreos (triamcinolona) associado a laser imediato;
- Menos de 5% dos olhos tratados com anti-VEGF e laser imediato ou diferido perderam mais de 10 letras (2 linhas) comparado com 15% tratados com laser em monoterapia ou com corticóides intravítreos (triamcinolona) associado a laser imediato.

Em 3 anos:

- 86% dos doentes não fizeram laser e 33% a 43% não necessitaram de RBZ. Manutenção dos ganhos de AV atingidos a 2 anos, corroborados ao 3º ano ⁷.

RETAIN

Regime treat and extend (T&E) RBZ 0.5mg vs T&E RBZ e laser vs PRN RBZ (Figura 6).

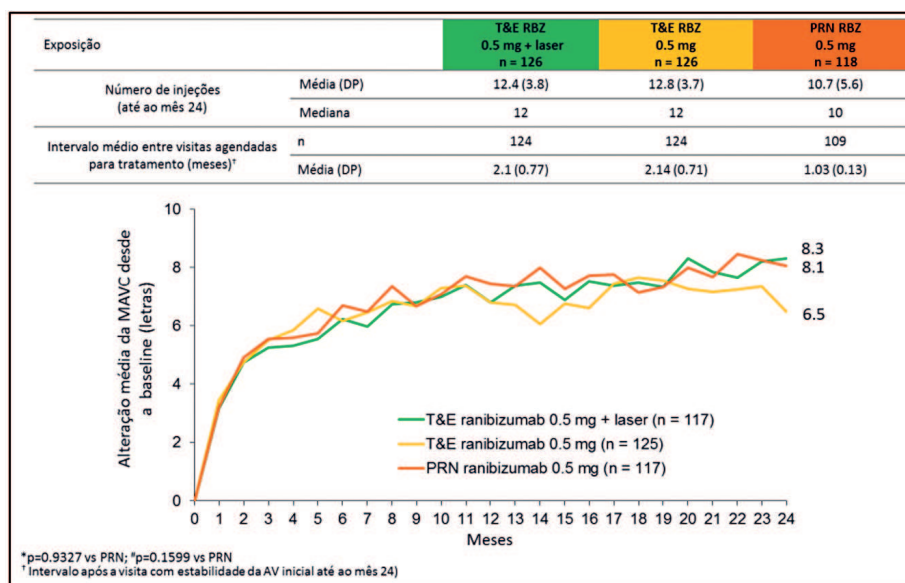


Fig. 6 RETAIN: 1º estudo a demonstrar não inferioridade do regime T&E comparativamente ao regime PRN no EMD.
(Prünte C. Data, apresentado no WOC 2014)

Os resultados mais relevantes do Estudo RETAIN mostraram que a melhoria da acuidade visual era semelhante nos braços PRN vs T&E e que o braço T&E necessitou de mais 2 injeções em 2 anos mas menos 40% de visitas⁸.

VIVID/VISTA

Estudos conduzidos para avaliar a eficácia e a segurança de Aflibercept no EMD⁹. Aflibercept (AFT) superior ao laser (L):

- Melhoria de 10.5 a 12.5 letras com AFT versus 1.0 no grupo L, com seguimento de 1 ano;
- Maior redução da espessura macular central com AFT versus L ($P < 0,001$);
- Segurança do AFT às 52 e 100 semanas semelhantes ao grupo L
- Resultados sustentados aos 5 anos.

BOLT

Estudo randomizado prospectivo de BZM (1.25 mg) *versus* laser (2 grupos), três injeções de BZM seguidas de regime PRN¹⁰.

Protocolo T

Avaliados os resultados do RBZ (0.3 mg) *versus* AFT *versus* BZB em regime PRN¹¹. (consultar capítulo 14: Qual o papel dos antiangiogénicos no EMD?)

Terapêutica intravítrea com Corticosteróides

Desde 2010 sucederam-se numerosos ensaios clínicos comprovando o benefício dos corticosteróides no tratamento do EMD¹²⁻¹⁵.

ENSAIOS CLÍNICOS MAIS RELEVANTES (Tabela 1)

DRCR.net Protocolo B
DRCR.net Protocolo I
DRCR.net Protocolo U
Estudo MEAD
Estudo FAME
Estudo BevorDEX, prospectivo, multicêntrico, randomizado com dexametasona intravítrea vs bevacizumab.
Estudo IRISS, observacional com 5 anos de seguimento para avaliação de segurança do Iluvien[®]
Estudo Respond (avaliação anatómica e funcional do cristalino no EMC tratado com Iluvien[®])

Ensaio clínico	DRCRnet Prot. B 4 mg Triamcinolone 2 anos	DRCRnet Prot. I 4 mg Triamcinolone + Laser 2 anos	Estudo FAME 0,2 µg/ dia fluocinolone 3 anos	Estudo MEAD 0.7 mg/ dia dexametasona 3 anos
Nº de doentes neste braço	n = 254	n = 186	n = 351	n = 351
% de doentes com melhoria ≥ 15 letras	17%	22%	28,7% (34% se DME ≥ 3 anos)	22,2%
Ganho médio de AV ETDRS	-3L	2	5,3	3,5
Espessura macular OCT (µm)	-77	-107	-181 (ponto central)	-111,6
% de olhos pseudofáquicos com melhoria ≥ 15 letras	N,A.	23%	28,7%	23,3%
Nº médio de implantes ou injeções durante o estudo	3,1 (2 anos) 4,1 (3 anos)	6,5 (2 anos)	1,3	4,1

Tabela 1 | Ensaio clínico com corticosteróides

(consultar capítulo 15: Qual o papel dos corticóides no EMD?)

Terapêutica intravítrea com Anti-VEGF e Corticosteróides

DRCR.net Protocolo U

Estudo fase II, combinação de dexametasona intravítrea e RBZ 0.3mg na acuidade visual e espessura macular (avaliada no OCT) *versus* RBZ em monoterapia no EMD persistente com diminuição da acuidade visual, apesar de 3 injeções prévias de anti-VEGF (RBZ, BZB ou AFT) nas 20 semanas prévias¹⁶.

Referências

1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no.1. Arch Ophthalmol. 1985;103:1796-1806.
2. Figueira J, Khan J, Nunes S, Sivaprasad S, Rosa A, de Abreu JF, Cunha-Vaz JG, Chong NV. Prospective randomized controlled trial comparing subthreshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically diabetic macular edema. Br J Ophthalmol. 2009 Oct;93(10):1341-4. doi: 10.1136/bjo.2008.146712. Epub 2008 Dec 3.
3. RISE/RIDE: Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long - term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36 - month results from phase III trials: RISE and RIDE. Ophthalmology. 2013;120(10): 2013-2020.
4. Rjendram R, et al. A prospective randomized trial of intravitreal ranibizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema: 24 month data, Report 3. Arch Ophthalmol. 2012;130(8):972-979.

5. Michell P, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;118(4):615-625.
6. Schmidt U et al. Three - year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: The RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014;121(4):1045-1053.
7. DRCR.net Protocol I: Elman MJ, Ayala A, Bressler, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial result. *Ophthalmology*. 2015;122(2):375-381.
8. Prunt C, Fajnkuchen F, Mahmood S et al. Ranibizumab 0.5mg treat - and - extend regimen for diabetic macular edema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2016,100(6):787-95.
9. VIVID/VISTA: Korobelnik JF, Do DV, Schmidt - Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-2254.
10. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2 year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24 - month data, Report 3. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:972-979.
11. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. DRCR net Protocol T: Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *New Engl J Med*. 2015;372:1193- 1203.
12. Lauer AK, Bressler NM, Edwards AR. DRCR net Protocol B. *Arch Ophthalmol*. 2011 Aug;129(8):1097-1099.
13. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. MEAD Study: Three - year, randomized, sham - controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-1914.
14. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. FAME Study Group. FAME Study: Long - term benefit of sustained - delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):626-635.
15. Gillies MC et al. Bevordex study: A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Dec;121(12):2473-81.
16. DRCR net Protocol U, assessed Sept. 13, 2015: Short - term evaluation of combination corticosteroid and anti - VEGF treatment for persistent central - involved diabetic macular edema following anti - VEGF therapy.

23

Será importante um algoritmo para tratar o EMD?

Rui Costa Pereira, Rita Flores, José Henriques, João Figueira

O edema macular diabético é causa principal de baixa da acuidade visual nos doentes diabéticos¹. Há mais de 30 anos o Estudo ETDRS estabeleceu a fotocoagulação como tratamento *standard* do edema macular diabético clinicamente significativo, diminuindo em 50% a perda de visão².

A administração intravítrea de agentes anti-VEGF e corticóides, revolucionou o tratamento do EMD e deu-nos a possibilidade de dar resposta às esperanças de melhoria da acuidade visual dos nossos doentes. Os agentes anti-VEGF são hoje a terapêutica mais utilizada no EMD com envolvimento central, isoladamente ou em terapêuticas combinadas, com o tratamento laser e os corticóides. Em casos particulares está indicada a cirurgia vítreo-retiniana.

TRATAMENTO DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO

No EMD **sem envolvimento do centro da mácula** a fotocoagulação segundo o protocolo ETDRS frequentemente controla o edema e impede a progressão para o centro, evitando o recurso a injecções intravítreas³.

No EMD **com envolvimento central** os agentes anti-VEGF, bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, são a primeira opção terapêutica. Se a resposta for insuficiente, está indicado tratamento com laser e/ou corticóides.

A presença de **tracção ou membrana epirretiniana** leva a ponderar a indicação para cirurgia vítreo-retiniana.

Tendo os vários ensaios clínicos demonstrado a maior eficácia dos agentes anti-VEGF face ao laser, o protocolo T revelou maiores ganhos visuais no primeiro ano de tratamento no subgrupo dos doentes com AV < 20/50 tratados com aflibercept, maior diminuição da espessura macular e menor número de injecções⁴. A vantagem mantém-se no segundo ano de tratamento, mas sem relevância estatisticamente significativa⁵.

O seguimento é feito com observações regulares, incluindo AV, OCT e tensão ocular. Os regimes fixos com injecções mensais são muito difíceis de cumprir. O tratamento começa por uma “dose de carga” de 3 (ranibizumab) a 5 (aflibercept) injecções, mantendo a administração mensal enquanto houver

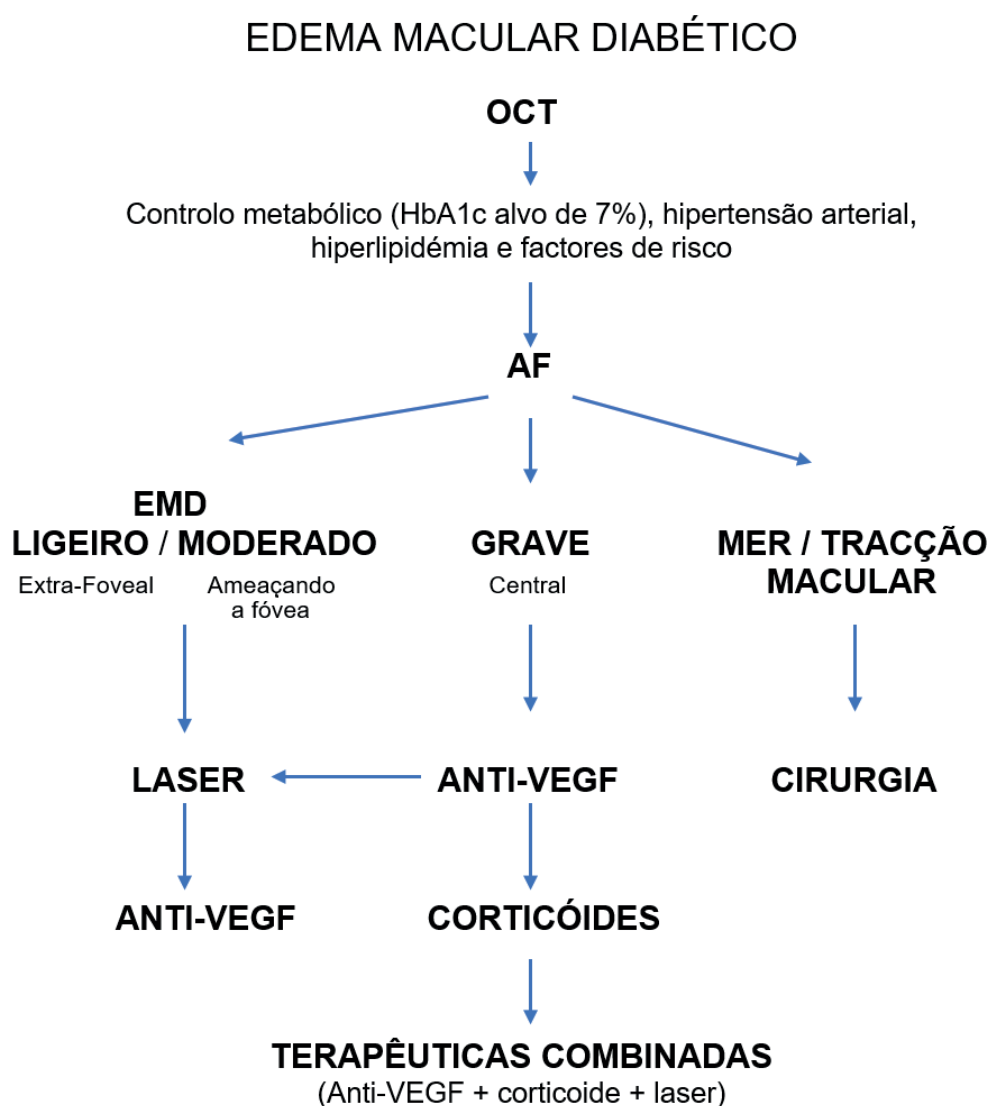
melhoria da acuidade visual, ou sinais de actividade da doença. O tratamento continua segundo protocolo *as needed*, mais eficaz para diminuir o número de injeções, ou *treat and extend*, que possibilita a maior redução do número de observações.

Após a 3ª injeção considera-se a resposta insuficiente quando a AV melhora menos que 5 letras e a espessura foveal diminui menos que 10%. Deverá considerar-se então uma terapêutica alternativa, do mesmo ou de outro grupo terapêutico, ou terapêutica combinada com corticóides, em dispositivo de libertação prolongada⁶, acetato de dexametasona ou, nos casos considerados clinicamente como EMD crónico (evolução superior a 18 meses ou presença de EMD difuso e múltiplos exsudados lipo-proteicos e placas lipoproteicas) iniciar acetato de fluocinolona^{7,8}. Em caso de contra-indicação para anti-VEGF⁹ (EAM ou AVC há menos de 3 meses, grávidas ou a amamentar, doentes com reacções graves associadas ao uso de anti-VEGF), o uso de corticóide de acção prolongada está indicado em 1ª opção, e também poderão ser considerados em doentes pseudofáquicos, e quando é importante diminuir o *burden*, incluindo doentes *naives*. A terapêutica laser tem sido usada nos ensaios clínicos como terapêutica de resgate quando as injeções intravítreas não mostram eficácia (cerca de 40% no Protocolo I^{10,11,12} do estudo DRRCR.net). Nos ensaios o laser foi introduzido aos 3 meses (Rise e Ride^{13,14}) ou aos 6 meses (Vivid e Vista¹⁵). No Protocolo I os doentes tratados com ranibizumab + laser imediato (até 10 semanas após a IIV) requereram menos 3 injeções, mas fizeram mais 3 sessões de laser ao fim de 3 anos, que os doentes que fizeram laser diferido (às 24 semanas após a IIV). Por outro lado o laser diferido consegue melhor ganho visual. É clinicamente defensável o uso do laser em terapêutica combinada com anti-VEGF e/ou corticóide ao critério do oftalmologista, suportando esta opção na evidência dos ensaios clínicos referidos. Contudo há que distinguir entre laser macular e laser periférico, tendo sempre presente que na área macular se deverá usar o mínimo laser possível, preferencialmente os lasers minimamente lesivos da retina: laser milipulsado tipo Pascal com EpM, laser micropulsado¹⁶ ou laser convencional com parâmetros definidos como ETDRS modificado DRRCR.net 2007. Na retinopatia diabética proliferativa com edema macular está indicado o tratamento anti-VEGF que, além de reduzir a espessura macular promove a regressão da neovascularização¹⁷.

Justifica-se uma referência à maculopatia isquémica, que não parece ser uma contra-indicação para a terapêutica anti-VEGF¹⁸, mas um tratamento prolongado justifica vigilância, que hoje em dia poderá ser melhor realizada pelo OCT-A, sobretudo em face de uma área foveal avascular aumentada com um diâmetro superior a 1000 µm¹⁹.

Estamos a viver uma verdadeira revolução no tratamento do edema macular diabético e na compreensão da sua fisiopatologia. Com os avanços da cirurgia e a síntese de drogas com semi-vida cada vez mais longa, dispomos de

tratamentos mais eficazes. Infelizmente a envolvência é ainda elevada, e grande a sobrecarga para os doentes e instituições. Com base na evidência científica acumulada é defensável ser o oftalmologista a gerir a doença e propor de forma personalizada ao doente (e com ele decidir) o algoritmo de tratamento²⁰ que considera mais adequado, e proporcionar o melhor tratamento para o seu caso em particular (Esquema 1).



Esquema 1 | Algoritmo de decisão para tratamento do EMD.

Referências

1. Aroca PR, Salvat M, Fernandez J, Mendez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Compl.* 2004;18:211-215.
2. 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): 1796-1806.
3. Jyothi S, Sivaprasad S. Five-year visual outcome following laser photocoagulation of diabetic macular oedema. *Eye (Lond).* 2011 Jul;25(7):851-8; quiz 859. PMID: 21587271.
4. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR et al. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Aflibercept, Bevacizumab or Bevacizumab for Diabetic Macular Edema *N Engl J Med.* 2015 March 26;372(13):1193-1203.
5. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2016;123:1351-1359.
6. Augustin AJ, Kuppermann B D, Lanzetta P, Loewenstein A et al. for the Ozurdex MEAD Study Group Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: subgroup analysis of the MEAD study. *BMC Ophthalmol.* 2015;15:150.
7. Cunha-Vaz J, Ashton P, Iezzi R, et al. for the FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants: long-term benefit in patients with chronic diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1892-1903.
8. Campochiaro A, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2012;119:2125-32.
9. Gale R, Carneiro A, Zaeytijd J, Figueira J et al. The importance of Ocular, Systemic and Psychosocial Factors in the Management of the Diabetic Macular Oedema Patient with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy, Expert Recommendations and Literature Review. *European Ophthalmic Review.* 2016;10(2):117-124.
10. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1064-1077.
11. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4):609-614.
12. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology.* 2012 Nov;119(11):2312-2318.
13. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. RISE and RIDE Research Group, Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2012;119:789-801.
14. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36 month results from two phase III trials: RISE and

- RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120:2013-2022.
15. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100 week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2044-2052.
 16. Figueira J, Khan J, Nunes S, Sivaprasad S, Rosa A, de Abreu JF, Cunha-Vaz JG, Chong NV. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:1341-1344.
 17. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:2137-2146.
 18. Ebnetter A, et al. Prognostic significance of foveal capillary drop-out and previous panretinal photocoagulation for diabetic macular oedema treated with ranibizumab. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:365-370. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-306482
 19. Manousaridis K, Talks J. Macular ischaemia: a contraindication for anti-VEGF treatment in retinal vascular disease? *Br J Ophthalmol*. 2012;96: 179e 184. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301087
 20. Figueira J, Silva R, Henriques J. Algoritmo de Orientação Terapêutica/Seguimento dos doentes com Edema Macular Diabético, Retinopatia Diabética, Orientações Clínicas. Outubro-Dezembro 2015; Suplemento da Revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.



24

Qual o impacto sócio-económico do EMD?

José Henriques, Rufino Silva

Os cuidados oftalmológicos no doente diabético, especialmente se realizados precocemente, são intervenções claramente poupadoras de recursos. Tratar atempadamente é sempre custo-efectivo.

A EFICIÊNCIA RELACIONADA COM O TRATAMENTO PRECOCE

O custo de um programa de rastreio e tratamento sistemático, da Retinopatia Diabética (RD) em geral e do Edema Macular Diabético (EMD) em particular, pode ser estimado em dez por cento do custo de uma programa avulso de tratamento dos casos que se apresentam, esporadicamente com baixa a visão extrema ou mesmo de cegueira^{1,2,3,4}.

Aquilo que hoje parece ser um grande consumo de recursos com a instituição de um programa precoce de rastreio e tratamento sistemático da RD (e do EMD) é, isso sim, **um grande investimento em saúde** com resultados, em termos de ganhos de função visual, de dimensão surpreendente. Tanto assim é que, devido aos programas de rastreio do Reino Unido, no relatório mais recente do Certification Office for Sight Impairment, constatou-se que pela primeira vez, nas últimas cinco décadas, a RD já não constitui a principal causa de cegueira certificável, na idade ativa (biénio 2009-2010)⁵ dando lugar às doenças heredo-degenerativas.

As repercussões sociais são enormes.

A SEGMENTAÇÃO DA DOENÇA PERMITE MELHOR ESTIMATIVA DOS CUSTOS

A decisão baseada na clínica com a classificação em níveis de gravidade da Retinopatia Diabética permite uma acção mais eficiente ao planear e definir o tipo de procura e sua dimensão e, por consequência, o dimensionamento da estrutura, o número de salas e equipamentos, tempos de bloco operativo e consumíveis, número de Consultas de Alta Resolução necessárias/períodos de consultas, número de horas médicas de actividade diferenciada de retina médica

e cirúrgica, número de médicos, técnicos de ortóptica, enfermeiros, quantidade de procedimentos de diagnóstico, sessões de laser, número de injeções, custos dos fármacos e das vitrectomias.

O GER considera que o nível de complexidade e de recursos envolvidos na orientação diagnóstica e terapêutica destes pacientes deve ser escalonado de acordo com os seguintes níveis de intervenção

Nível de intervenção 1. Rastreio da Retinopatia Diabética / Consulta de Oftalmologia Geral

Nível de intervenção 2. Consulta de Diabetes Ocular (Angiografia Fluoresceínica, OCT)

Nível de intervenção 3. Terapêutica Laser

Nível de intervenção 4. Terapêutica combinada da Retinopatia Diabética (tudo anterior mais injeções intra-vítreas)

- Edema Macular Diabético Difuso ou Refractário
- Retinopatia Diabética Proliferativa avançada

Nível de intervenção 5. Terapêutica cirúrgica da Retinopatia Diabética – Vitrectomia (Edema Macular Refractário ou Traccional ou RDP avançada : Hemovítreo , Descolamento de Retina traccional ou misto, Glaucoma Neovascular).

NÃO EXISTE EM PORTUGAL UMA PERCEÇÃO CREDÍVEL DOS CUSTOS COM A RD E PARTICULARMENTE COM O EMD

Só são contabilizados e financiados o número de actos globais (Consultas e cirurgias) contratualizados com cada hospital. Desta forma a ACSS, IP não consegue saber qual o custo actual de um doente diabético em tratamento da RD ou do EMD.

Para tentar ter uma estimativa aproximado dos custos com um doente com EMD difuso, realizámos um estudo que estima esse valor de acordo com a segmentação do nível de gravidade da doença ocular. Fizemo-lo para os vários níveis de gravidade da doença mas só nos vamos debruçar sobre o EMD. O valor estimado de 57,68€ por consulta foi considerado (obtido através da média ponderada do número de actos realizados por cada hospital que fazem vitrectomia na ARSLVT). Procedendo-se a diferenciação entre ambulatório e internamento e usando o mesmo critério de ponderação entre hospitais, o valor médio para cirurgia de ambulatório é de 1495,01€. Com estes valores construíram-se cenários de consultas, exames e tratamentos para cada nível de gravidade da doença, considerando-se que cada hospital tem vantagem económica em sede de financiamento, em promover o número de consultas efectivadas (a forma de financiamento do hospital) em detrimento do número de actos praticados em cada visita com vista à resolução do problema do doente (Consulta de Alta Resolução – CAR), aumentar a divisão das consultas e as deslocações ao hospital. Os valores

dos actos realizados não foram por isso considerados, foi, isso sim, o número de vezes que o doente se deslocou ao hospital e como tal multiplicado pelo valor estimado da consulta ou cirurgia, incluindo injeções intra-vítreas. Assim se chegou a um valor estimado para cada nível de gravidade da doença.

A - CUSTOS/BENEFÍCIO ASSOCIADOS À SITUAÇÃO ACTUAL

O valor do custo actual com um doente com EMD difuso poderá ser estimado, como a média de 5 anos¹⁰, (considerando que tem que tratar um olho e o correspondente a metade do olho adelfo, por estar normalmente, em melhores condições). Há que considerar que num período de 5 anos, os dois primeiros anos são os mais consumidores de recursos e os últimos 3 anos, apresentam uma redução da necessidade de cuidados e número de injeções (1º ano entre 8 a 10, 1ºs 2 anos entre 10 a 12 injeções e últimos 3 anos entre 1 a 3 injeções, com média de 15 a 17 injeções aos 5 anos)¹⁰. No cenário actual de custos considerámos os custos dos 2 primeiros anos e dividimos por 5 anos para chegarmos à média anual para este nível da doença.

O valor para os custos actuais por doente para EMD difuso a necessitar de injeções intra-vítreas, se contabilizássemos os actos praticados ao preço dos valores da portaria que define anualmente os preços e o número de vezes que o doente vai ao hospital, bem como os custos com deslocações e acompanhante, estaria na ordem de 8893€/ano, incluindo os custos do tratamento (8012,3€/ano) e os custos que o doente suporta (880,07€/ano).

Se considerarmos que dos 56% dos diabéticos diagnosticados, no total de 1 008 700, corresponde a 10 425 doentes com EMD difuso a necessitar de tratamento¹, poderemos estimar em 92 713 729 € os custos totais se tratarmos a totalidade desses diabéticos com EMD difuso (Tabela 1).

Custo SNS	Custo tratamento	Custo doente	Custo viagens	Custo total
87 027 934 €	83 528 261 €	5 685 795 €	3 499 673 €	92 713 729 €

Tabela 1 | Custos com o modelo de financiamento actual.

Contudo, a situação actual consubstancia uma opção de elevada ineficiência com repercussão nos custos do financiador (ARS-SNS) e na participação do doente para com as despesas relacionadas com a saúde (transportes, acompanhantes).

Por outro lado, dada a escassa percentagem de doentes tratados (44% não sabem que são diabéticos e dos que o sabem, só cerca de metade tem avaliação oftalmológica) significa que no médio prazo, estes doentes vão engrossar a lista daqueles que serão um sorvedouro de recursos.

Considerando que o paradigma do tratamento da RD mudou - o laser em monoterapia deixou de ser o paradigma da terapêutica da RD¹ - e que isso aumentou os custos com o tratamento: os novos medicamentos, em terapêutica combinada são mais eficazes e efectivos clinicamente mas isso aumenta os custos com fármacos. A terapêutica combinada¹¹ e a vitrectomia¹² passaram a ser os procedimentos aos quais se recorre cada vez mais, e tanto mais quanto mais grave (e tardio) se apresentar o quadro clínico.

B - CUSTOS/BENEFÍCIO ASSOCIADOS À SOLUÇÃO PROPOSTA

Numa proposta de financiamento por um programa vertical dedicado à Retinopatia Diabética com preços justos para os hospitais prestadores, esse valor seria, estimado por doente em 4526,97 €/ano para o tratamento de ambos os olhos, considerando um intervalo de tempo de 5 anos¹⁰. Se considerarmos o custo total, incluindo as viagens e os custos para o doente esse valor anual sobe para 4735 €, em transportes o doente despenderia 208€/ano.

Se considerarmos que os 56% dos diabéticos diagnosticados, no total de 1 008 700, correspondem a 10 425 doentes com EMD difuso a necessitar de tratamento¹, poderemos estimar em 49 362 062 € os custos totais, se tratarmos a totalidade desses diabéticos com EMD difuso (Tabela 2).

Custo SNS	Custo tratamento	Custo doente	Custo viagens	Custo total
47 466 797 €	47 193 662 €	1 895 265 €	273 135 €	49 362 062 €

Tabela 2 | Custos com o modelo de financiamento proposto onde a RD é considerada uma patologia específica com financiamento autónomo.

C - DIFERENÇA ENTRE OS CENÁRIOS A E B - MEDIDA DA EFICIÊNCIA

Estes valores de medida da eficiência correspondem a uma eficiência total de 43,4M€ (47%) se considerássemos a totalidade dos doentes diabéticos diagnosticados e com EMD difuso.

De referir que os custos relativos ao cenário A são efectivamente suportados pelo SNS no tratamento da RD de equivalente número de doentes. Só não são evidentes porque o pagamento é disperso pelos vários hospitais/serviços onde é realizado o tratamento, e desta forma, não é possível visualizar os valores despendidos.

O cenário B, com este novo modelo de financiamento, permite uma redução substancial dos custos, estimando-se em 47% a medida da eficiência (Tabela 3 e Gráfico 1).

População do estudo PREVADIAB					
Nº diabéticos	1008700				
Nº diabéticos diagnosticados	564872	(=56% do total diabéticos)			
Nº REAL DIABÉTICOS RASTREADOS	275000				
CENÁRIO ACTUAL (A)					
	Custo doente	Custo tratamento	Custo viagens	Custo SNS	Custo total
Cobertura 100% diabéticos	5 685 795 €	83 528 261 €	3 499 673 €	87 027 934 €	92 713 729 €
REAL = 1/2	2 842 898 €	41 764 131 €	1 749 837 €	43 513 967 €	46 356 865 €
CENÁRIO PROPOSTO (B)					
	Custo doente	Custo tratamento	Custo viagens	Custo SNS	Custo total
Cobertura 100% diabéticos	1 895 265 €	47 193 662 €	273 135 €	47 466 797 €	49 362 062 €
REAL = 1/2	947 633 €	23 596 831 €	136 568 €	23 733 399 €	24 681 031 €
Diferença entre cenário A e B					
	Poupança doente	Poupança tratamento	Poupança viagens	Custo SNS	Poupança total
Cobertura 100% diabéticos	3 790 530 €	36 334 599 €	3 226 538 €	39 561 137 €	43 351 667 €
REAL = 1/2	1 895 265 €	18 167 300 €	1 613 269 €	19 780 569 €	21 675 834 €
Percentagem de poupança	67%	43%	92%	45%	47%

Tabela 3 Diferença entre Situação actual e Cenário proposto – medida da eficiência para 56% da população diabética diagnosticada, bem como medida da eficiência para o doente, tratamento propriamente dito, transporte, custos para SNS e eficiência total.

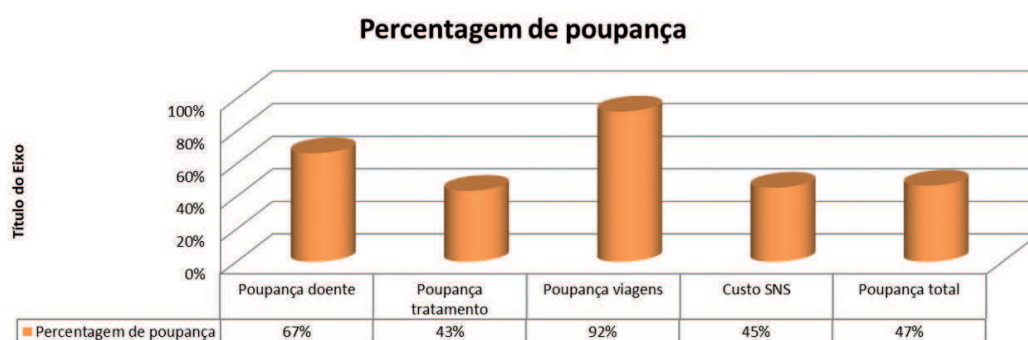


Gráfico 1 Poupança total: distribuição pelas várias rubricas - poupança para o doente, poupança em viagens e poupança no tratamento propriamente dito.

Não se consideraram os ganhos indirectos de satisfação para o doente, ganhos em qualidade de vida saudável (QUALY), a repercussão que tem nos outros órgãos e sistemas um melhor controlo metabólico da diabetes, os dias de trabalho e rendimento familiar conseguido, os impostos que vai pagar e os subsídios que não vai receber do estado e das indemnizações por má prática clínica (não obrigatoriamente médica) pelo atraso de tratamento ou tratamento inadequado que o estado vai ter que pagar. Trata-se de um ganho socialmente importante embora sem uma tradução imediata nas contas do deve e haver do SNS.

Consegue-se este grau de eficiência porque se diminui o número de procedimentos, diminui-se o número de diabéticos com graus de gravidade maiores e diminui o custo médio de cada intervenção porque se actuou de forma mais precoce.

Referências

1. Henriques J, Figueira J, Nascimento J, et al. Retinopatia Diabética - orientações clínicas do Grupo de Estudos da Retina de Portugal. *Oftalmol rev SPO*. 2015;39(4 supl. Out-supl. Dez).
2. James M, Turner DA, Broadbent DM, Vora J, Harding SP. Cost effectiveness analysis of screening for sight threatening diabetic eye disease. *BMJ*. 2000;320(7250):1627-31. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=27406&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed June 9, 2015.
3. Smith AF. The economic impact of ophthalmic services for persons with diabetes in the Canadian Province of Nova Scotia: 1993-1996. *Ophthalmic Epidemiol*. 2001;8(1):13-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11262679>. Accessed November 22, 2015.
4. Faria de Abreu J. Qual o impacto económico da cegueira/hipovisão vs custos na prevenção em RD? In: Henriques J, Nascimento J SR, ed. *Retinopatia Diabética 25 Perguntas e 25 Respostas*. GER - Grupo de Estudos de Retina; 2012.
5. Liew G, Michaelides M, Bunce C. A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16-64 years), 1999-2000 with 2009-2010. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004015. doi:10.1136/bmjopen-2013-004015.
6. *Termos de Referência para contratualização de cuidados de saúde no SNS para 2017*. Lisboa; 2016.
7. Henriques J. Nota do editor - O sistema de financiamento da saúde – uma visão micro a partir do terreno da prática clínica (parte I). *Oftalmologia*. 2011;35(4-Outubro-Dezembro):VII-VIII.
8. Henriques J. Nota do editor – O sistema de financiamento da saúde – uma visão micro a partir do terreno da prática clínica (parte II). *Oftalmologia*. 2012;36(1– Jan-Mar):VII-VIII.
9. Coelho A, Diniz A, Hartz Z, Dussault G. Gestão integrada da doença renal crónica: análise de uma política inovadora em Portugal. *Rev Port Sau Pub*. 2014;32(1):69-79.
10. Bressler SB, Glassman AR, Almkhatar T, et al. Five-Year Outcomes of Ranibizumab With Prompt or Deferred Laser Versus Laser or Triamcinolone Plus Deferred Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2016;164:57-68. doi:10.1016/j.ajo.2015.12.025.
11. Vaz F, Siva F, Henriques J. O que se entende por terapêutica combinada no tratamento da Retinopatia Diabética? In: Henriques J, Nascimento J, Silva R, eds. *25 Perguntas e respostas: Retinopatia Diabética - novo paradigma de cuidados*. 1a. Lisboa: GER- Grupo de Estudos da Retina. 2012:123-30. Available at: www.ger-portugal.com.
12. Lains I, Figueira J. Retinopatia Diabética - Cirurgia no Edema Macular Diabético. In: Silva R, Farah ME, eds. *Manual de Retina*. Lidel; 2015:128-31.
13. *Regulamentação do SIGA SNS na parte que concerne ao acesso aos cuidados de saúde no SNS*; 2017.

25

Quais as novas terapêuticas no EMD?

Susana Teixeira, Bernardete Pessoa

A investigação sobre a fisiopatologia, os fatores de risco, biomarcadores mais eficazes e terapêuticas inovadoras para a Retinopatia Diabética (RD) tem atingido novos patamares. A investigação básica oferece à investigação clínica novas perspectivas sobre a complexidade da cascata inflamatória, do *stress* oxidativo e dos mecanismos ligados ao VEGF-A. Desde os biomarcadores não invasivos retinianos¹ à farmacogenómica² que permite definir com cada vez maior exatidão os fenótipos melhor respondedores a cada terapêutica existente abrindo a porta a terapêuticas geneticamente desenhadas e personalizadas.

VITREÓLISE ENZIMÁTICA NO EMD

Em 2013, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) aprovou a **Ocriplasma** (Jetrea, Thrombogenics USA, Alcon/Novartis EU) para o tratamento da AVM sintomática. A eficácia da vitreólise enzimática com Ocriplasma tem sido reportada em diferentes tipos de edemas maculares, com melhoria do edema macular e da acuidade visual associados à libertação da AVM e ao descolamento posterior do vítreo (DPV) total³⁻⁵. Também há evidências de que a indução do DPV pela Ocriplasma induz um aumento da concentração de O₂ na cavidade vítrea⁶.

Pessoa *et al.*, numa série de 15 olhos com EMD e AVM, obteve a libertação da AVM, com uma injeção IV de ocriplasma, em 60 % dos casos, com redução do número de injeções IV de anti-VEGF, comparativamente aos casos em que não ocorreu libertação da AVM, com melhoria da MAVC (nenhum caso com diminuição da acuidade visual) e da melhor espessura macular central (MEMC) média, ao longo do follow-up. O mesmo grupo também apresentou resultados no ARVO 2017, comparando a aplicação da injeção IV de Ocriplasma usando em 17 olhos o método da injeção guiada (proximal à AVM sob visualização com microscópio) versus o método da injeção não guiada (7 olhos)⁷. Nos doentes com injeção não guiada a percentagem de libertação da AVM ocorreu em 52,9% e nos grupos com injeção guiada em 100%. No final do follow-up obteve-se um aumento da MAVC (de 70,5±7,9 para 77,8±7,1 letras, na escala ETDRS, p=0,002) apenas no grupo com libertação da AVM,

apesar de não se terem verificado diferenças na MEMC entre os dois grupos ($p > 0,05$). Contudo, no grupo em que ocorreu libertação da AVM tal se verificou à custa de uma redução significativa no número de injeções após a injeção IV de Ocriplasma ($p = 0,005$)⁸.

Luminate (Allegro) - (ALG 1001) - oligopéptido que tem como alvos múltiplas sub-unidades de integrinas ($\alpha 3\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 5\beta 3$ e $\alpha 5\beta 5$). Em estudos de fase II em doentes com RDNP provou-se a sua capacidade de induzir descolamento posterior do vítreo de um modo eficaz e aparentemente sem efeitos adversos severos. Tem uma semi-vida longa (injecções intravítreas com 3 meses de intervalo) e é uma molécula versátil atuando como preventivo e terapêutico. O seu efeito anti-permeabilidade vascular, anti-angiogénico, anti-VEGF e vitreolítico transformam-no numa molécula muito promissora. Está em ensaio de fase IIb para o tratamento do EMD.

NOVOS ANTI-VEGF

Abipicar Pegol (Allergan Inc./ Molecular Partners AG) - (AGN-150998) - pequena proteína baseada na tecnologia DARPin antagonista do VEGF-A. É uma proteína derivada de uma proteína de repetição muito abundante na natureza (anquirina) como proteína de ligação. Tem um tamanho muito pequeno (14-18 KD), grande estabilidade, alta afinidade e grande potência e está desenhada para uso intravítreo. Actualmente acabou os ensaios de fase II para tratamento da DMI (NCT 02462486 e NCT 02402928) e EMD (NCT 02186119) e está a iniciar estudos de fase III para tratamento do EMD.

Brolucizumab – (Novartis/Alcon) – (RTH 258, ESBA1008) - é um fragmento de cadeia única de anticorpo anti-VEGF A de pequeno tamanho (26kDa) o que lhe confere características potencialmente muito favoráveis. Para utilização intravítrea, pode ser concentrada de modo a que maior quantidade de medicamento possa ser administrada em 0,05cc, tem grande facilidade em penetrar nos tecidos e maior facilidade na sua eliminação sistémica o que diminuirá os seus efeitos sistémicos. Está atualmente em fase III para a DMI (NCT02434328, NCT02307682) e em estudo um ensaio clínico para o EMD.

NOVAS ESTRATÉGIAS

AKB-9778 – Inibidor da proteína tirosina fosfatase beta (Aerpio Therapeutics) - pequena proteína que inibe a tirosina fosfatase beta humana activando o receptor da tirosina quinase Tie2 o que diminui a permeabilidade vascular e

reduz a neovascularização patológica. Foi desenvolvida para uso na retinopatia diabética envolvendo uma estratégia alternativa ao bloqueio do VEGFA e tem administração sub-cutânea o que permite maior autonomia do doente. A fase I/IIb (NCT01702441) não apresentou efeitos adversos significativos e estão em curso estudos de fase II (NCT02050828).

ASP8232 – Anti-VAP1 (Astellas Pharma Europe BV) - pequena molécula inibidora da VAP-1 responsável pela adesão dos leucócitos ao endotélio⁹ e a sua actividade está aumentada nos doentes com diabetes em ambiente onde exista baixa concentração de anti-oxidantes. É administrada oralmente e está em estudo de fase II (NCT02302079).

KVD001 inibidor da calicreína (Kalvista Pharmaceuticals Lda.) - pequena molécula inibidora da calicreína plasmática administrada sob a forma de injeção intra-vítrea. O papel do sistema calicreína-cinina (KKS), na regulação da permeabilidade vascular, leucostase e produção de citocinas, associado ao aumento da espessura macular está bem estudado¹⁰ e parece ser independente da via ligada ao VEGF-A. Sabe-se ainda que existe um aumento de KKS no vítreo de doentes com edema macular diabético. Assim, o bloqueio deste sistema terá um efeito sobre a vertente inflamatória do aumento da permeabilidade vascular podendo actuar em monoterapia ou associado a outros medicamentos. Está em estudo de fase I (NCT02193113) e em curso o planeamento de estudos de fase II.

RV001 anti-IGF1 (River vision Development Corporation) - anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao IGF1. O IGF1 é uma molécula que regula directamente os níveis de VEGF e a permeabilidade vascular nas fases precoces da retinopatia diabética. A sua inibição reduz a concentração de VEGF e ICAM-1 na retina, a adesão dos leucócitos e a quebra da barreira hemato-retiniana^{11,12}. O RV001 é administrado por via endovenosa e estão em curso ensaios de fase I (NCT02103283).

KPI-121 Etabonato de Loteprednol tópico (Kala Pharma) - corticóide actualmente utilizado como colírio na conjuntivite alérgica e inflamações do segmento anterior. Devido à sua formulação actual, não consegue ter níveis clínicos no polo posterior pelo que KPI-121 tem uma plataforma de nanopartícula com penetrância eficaz nas mucosas e atingindo níveis terapêuticos intra-oculares (suspensão)¹³. Teve um ensaio exploratório (NCT02245516) e aguarda-se o início de estudo de fase 2.

MTP-131 péptido mitocondrial - (Stealth BioTherapeutics Inc.) - péptido que tem como alvo a cadeia de transporte electrónico das mitocôndrias promovendo a eficiência bioenergética pelo que actua como um anti-oxidante.

Estudos pré-clínicos em modelos animais demonstraram alguma eficácia na inibição de achados iniciais da retinopatia diabética¹⁴. Está actualmente a ser testado em ensaios de fase I para o edema macular diabético e fase II para a DMI (NCT02314299)

Referências

1. Blindbaek SL, Torp TL, Lundberg K et al. Non invasive retinal biomarkers in diabetic retinopathy: advancing from Bench towards Bedside. *Journal of Diabetic Research*, Vol 2017, Article ID2562759, 10 pages, 2017. doi:10.1155/2017/2562759
2. Agarwal A, Ingham SA, Harkins KA et al. The role of pharmacogenetics and advances in gene therapy in the treatment of diabetic retinopathy. *Pharmacogenomics*. 2016;17(3):309-320.
3. Sakuma T, Mizota A, Inoue J, Tanaka M. Intravitreal injection of autologous plasmin enzyme for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2010 Dec;150(6):876-82.
4. Kaiser PK, Kampik A, Kuppermann BD, Girach A, Rizzo S, Sergott RC. Safety profile of ocriplasmin for the pharmacologic treatment of symptomatic vitreomacular adhesion/traction. *Retina*. 2015;35(6):1111-1127.
5. Novack RL, Staurengi G, Girach A, Narendran N, Tolentino M. Safety of intravitreal ocriplasmin for focal vitreomacular adhesion in patients with exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015;122(4):796-802.
6. Quiram PA, Leverenz VR, Baker RM, et al. Microplasmin induced posterior vitreous detachment affects vitreous oxygen levels. *Retina* 2007;27:1090-1096.
7. Pessoa B, Coelho J, Monteiro S et al. Safety and Efficacy of Intravitreal Ocriplasmin in Diabetic Macular Edema with Vitreomacular Adhesion, EVRS – presentation, 2016.
8. Coelho J, Pessoa B, Correia N et al. Safety and Efficacy of Intravitreal Ocriplasmin in Diabetic Macular Edema with Vitreomacular Adhesion – results of a guided intravitreal injection method, ARVO – Poster 3700 - B0325, 2017.
9. Luo W, Xie F, Zhang Z, et al. Vascular adhesion protein 1 in the eye. *J. Ophthalmol*. 2013;2013:925267. doi: 10.1155/2013/925267
10. Kita T, Clermont AC, Murugesan N et al. Plasma kallikrein-Kinin system as VEGF-Independent mediator of diabetic macular edema. *Diabetes*. 2015;64:3588-3599.
11. Poulaki V, Jousseaume AM, Mitsides N, Mitsides CS, Iliaki EF, Adamis AP. Insulin-like Growth Factor-I plays a pathogenetic role in diabetic retinopathy. *Am J Pathol*. 2004 Aug;165(2):457-69.
12. Wang Q, Dills DG, Klein R et al. Does Insulin-like factor I predict incidence and progression of diabetic retinopathy? *Diabetes*. 1995;44(2):161-164.
13. Schopf L, Enlow E, Popov A, Bourassa J, Chen H. Ocular pharmacokinetics of a novel loteprednol etabonate 0,4% ophthalmic formulation. *Ophthalmol Ther*. 2014;3(1-2):63-72.
14. Alam NM, Mills WC, Wong AA, et al. A mitochondrial therapeutic reverses visual decline in mouse model of diabetes. *Dis Model Mech*. 2015;504(1):56-60.