



Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à
Oftalmologia

CAROLINA DE CASTRO BARBOSA MELO

**Avaliação do tratamento do edema macular diabético com medicamentos
antiangiogênicos no Sistema Único de Saúde Brasileiro**

Orientador: Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy.

Coorientadora: Dra. Tereza Cristina Moreira Kanadani.

Belo Horizonte, 2022

Universidade Federal de Minas Gerais

CAROLINA DE CASTRO BARBOSA MELO

Avaliação do tratamento do edema macular diabético com medicamentos antiangiogênicos no Sistema Único de Saúde Brasileiro

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do Título de Mestre em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Coorientadora: Prof.Dra. Tereza Cristina Moreira Kanadani

Belo Horizonte, 2022

Melo, Carolina de Castro Barbosa.
M528a Avaliação do tratamento do edema macular diabético com medicamentos antiangiogênicos no Sistema Único de Saúde Brasileiro [manuscrito]. / Carolina de Castro Barbosa Melo. -- Belo Horizonte: 2022. 73f.: il.

Orientador (a): Márcio Bittar Nehemy.
Coorientador (a): Tereza Cristina Moreira Kanadani.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Inibidores da Angiogênese. 2. Diabetes Mellitus. 3. Edema Macular. 4. Retinopatia Diabética. 5. Tomografia de Coerência Óptica. 6. Dissertação Acadêmica. I. Nehemy, Márcio Bittar. II. Kanadani, Tereza Cristina Moreira. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: QU 107

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

AVLIAÇÃO DO TRATAMENTO DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO COM MEDICAMENTOS ANTI-VEGF NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO

CAROLINA DE CASTRO BARBOSA MELO

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia **quatro de março de dois mil e vinte e dois**, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores:

CARLOS EDUARDO DOS REIS VELOSO

UFMG

FREDERICO BRAGA PEREIRA

FCMMG

TEREZA CRISTINA MOREIRA KANADANI - Coorientadora

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO SÃO JOSÉ - HUSJ

MARCIO BITTAR NEHEMY - Orientador

UFMG

Belo Horizonte, 04 de março de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Eduardo dos Reis Veloso**, **Usuário Externo**, em 04/03/2022, às 17:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tereza Cristina Moreira Kanadani**, **Usuário Externo**, em 06/03/2022, às 19:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Frederico Braga Pereira**, **Usuário Externo**, em 07/03/2022, às 12:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcio Bittar Nehemy**, **Chefe de serviço**, em 09/03/2022, às 09:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1283462** e o código CRC **E1FADF81**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fabio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Eli Iola Gurgel Andrade

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e

Oftalmologia: Prof.^a Vivian Resende

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e

Oftalmologia: Prof. Túlio Pinho Navarro

Chefe do Departamento de Cirurgia: Prof. Marco Antônio Gonçalves Rodrigues

Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia: Prof. Flávio Barbosa Nunes

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia:

Prof.^a Vivian Resende (Coordenadora)

Prof. Túlio Pinho Navarro (Subcoordenador)

Prof. Sebastião Cronemberger Sobrinho

Prof. Marcio Bittar Nehemy

Prof. Marco Antônio Percope

Representante Discente:

Artur William Caldeira Abreu Veloso

Aos meus pais, Luis Antônio e Maria Luiza,
por toda dedicação e amor em minha
formação humana. Aos meus filhos, Pedro e
Clara, por serem a razão da minha força e
coragem.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Luiz Antônio (*in memoriam*) e Maria Luiza, por toda uma vida de esforços em proporcionar aos seus filhos a oportunidade da educação e o legado de valores morais inestimáveis.

Ao meu esposo Davidson, pelo exemplo profissional ético e por sempre apoiar minhas escolhas, por seu companheirismo, cumplicidade e parceria ao longo de tantos caminhos que já trilhamos juntos e ainda vamos trilhar...

Aos meus filhos, Pedro e Clara, que na maternidade me inspiram a coragem pela busca de um mundo melhor, através de um amor avassalador e incondicional.

Aos meus irmãos, Tiago e Samuel, pelo apoio e amizade sempre presentes.

Ao meu orientador Professor Doutor Márcio Nehemy, por sua disponibilidade, acolhida, confiança e dedicação fundamentais para que esta tese se realizasse. Minha profunda gratidão.

À minha coorientadora, Professora Doutora Tereza Kanadani, a quem tenho grande estima, carinho e admiração, pela profissional e ser humano inspirador que é, que não mediu esforços para qualificar a construção deste conhecimento.

Às residentes, Ana Luisa Gandra e Déborah Cardoso que foram fundamentais no processo de coleta de dados, sempre disponíveis e atenciosas.

Aos meus preceptores do Fellowship em Retina Clínica do IOCM e aos professores da pós-graduação da UFMG por compartilharem o conhecimento científico.

Aos funcionários do IOCM e pós-graduação da UFMG pela colaboração em tornarem o trabalho científico viável. À instituição CAPES, pelo fomento à pesquisa científica.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a resposta anatômica e funcional, de curto prazo, do edema macular diabético (EMD) aos agentes antiangiogênicos (anti-VEGF) e correlacionar com biomarcadores.

Métodos: Estudo longitudinal retrospectivo, no qual foram incluídos pacientes com diagnóstico de edema macular diabético que foram submetidos à terapia antiangiogênica intravítrea, acompanhados pelo exame de tomografia de coerência óptica (OCT), no Instituto de Olhos Ciências Médicas-MG. Posteriormente, foi realizada uma análise de associação entre os marcadores no exame de OCT que se correlacionaram com a melhora anatômica e funcional do edema macular diabético.

Resultados: Na amostra foram avaliados 107 olhos, de 78 pacientes, sendo que em 29 pacientes foram avaliados ambos os olhos. Em 69 olhos (64.4%) houve melhora da acuidade visual (AV) de 10 letras ETDRS ou 2 linhas de visão após três injeções consecutivas (dose de carregamento) de anti-VEGF. Destes, 53 % tinham AV inicial $\leq 20/80$ e 47% $> 20/80$. A AV média inicial foi 20/80 e a AV final foi 20/50, havendo ganho de 2 linhas de visão ou 10 letras ETDRS. Não houve diferença de resultados entre os sexos. A resposta funcional ao tratamento apresentou três vezes mais chance de melhora em pacientes não insulíndependentes comparados aos insulíndependentes. A redução de um ano na idade do paciente implicou em aumento de 5% nas chances de se obter uma melhora na AV. As taxas de melhora funcional foram semelhantes entre os pacientes que nunca haviam sido tratados e os tratados previamente com anti-VEGF (65,9 % e 63%) . Olhos com medidas de focos hiperreflectivos intraretinianos menor ou igual a 10 tem 2,9 vezes mais chances de sucesso no tratamento, do que um olho com valor maior que 10. Olhos com ausência de DRIL apresentaram quase três vezes mais chances de melhora da EMC do que olhos com a sua presença. Olhos com ausência de MER pré-tratamento tem 14,3 vezes mais chances de apresentar melhora anatômica do que com olhos com a sua presença. Olhos com ausência de FSR têm 5,3 vezes mais chance de apresentar melhora anatômica do que com olhos com sua presença. Quando ocorre redução da

SFCT pós-tratamento, há 2,9 vezes mais chances de se apresentar melhora da AV final.

Conclusões: A maioria dos olhos apresentou melhora da AV após três injeções mensais de anti-VEGF. Pacientes jovens e pacientes não insulinodependentes apresentaram melhor resposta funcional. Pacientes com melhor AV inicial apresentaram melhor AV final após o tratamento. A presença dos biomarcadores DRIL, MER, FSR e focos hiperreflectivos foi associada ao pior prognóstico visual.

Palavras-chaves: Agentes antiangiogênicos, diabetes mellitus, edema macular diabético, retinopatia diabética, tomografia de coerência óptica.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the anatomical and functional response of DME to anti-angiogenic agents and correlate with biomarkers.

Methods: A retrospective longitudinal study in which patients diagnosed with diabetic macular edema who underwent intravitreal anti-angiogenic therapy, followed by OCT examination, at the Instituto de Olhos Ciências Médicas-MG were included. Subsequently, the markers in the OCT examination that correlated with anatomical and functional improvement of diabetic macular edema were compared.

Results: In the sample, 107 eyes of 78 patients were evaluated, and in 29 patients both eyes were evaluated. Of these, 53% had initial VA \leq 20/80 and 47% $>$ 20/80. The mean initial AV was 20/80 and the final AV was 20/50, with a gain of 2 lines of vision or 10 ETDRS letters. There was no difference in results between genders. Functional response to treatment was three times more likely to improve in non-insulin dependent patients compared to insulin dependent patients. A one year reduction in patient age implied a 5% increase in the chances of achieving an improvement in VA. The rates of functional improvement were similar between the patients who had never been treated and those previously treated with anti-VEGF(65.9% and 63%) . Eyes with intraretinal hyperreflective focus measurements less than or equal to 10 had a 2.9 times greater chance of treatment success, than an eye with a value greater than 10. Eyes with an absence of DRIL had almost three times the chance of CME improvement than eyes with its presence. Eyes with the absence of pre-treatment ERM are 14.3 times more likely to show anatomical improvement than eyes with its presence. Eyes with absent SRF are 5.3 times more likely to show anatomical improvement than eyes with its presence. When post-treatment reduction of the SFCT occurs, there is a 2.9 times greater chance of final visual acuity improvement.

Conclusions: Most eyes showed improvement of VA after three monthly injections of anti-VEGF. Young patients and non-insulin dependent patients showed better functional response. Patients with better initial VA had better final

VA after treatment. The presence of DRIL, MER, FSR biomarkers and hyperreflective foci was associated with worse visual prognosis.

Keywords: Antiangiogenic agents, diabetes mellitus, diabetic macular edema, diabetic retinopathy, optical coherence tomography.

TABELAS E GRÁFICOS

TABELA 1: Caracterização dos pacientes quanto às variáveis em geral

TABELA 2: Associação entre variáveis independentes e melhora da AV

TABELA 3: Associação entre variáveis independentes e melhora da AV

TABELA 4: Análise de fatores associados à melhora da AV

TABELA 5: Avaliação da AV baseada nas respostas observada e prevista para melhora da AV

TABELA 6: Associação entre variáveis independentes e a melhora da EMC-Corte em 10%

TABELA 7: Análise de fatores associados à melhora da EMC - Corte em 10%

TABELA 8: Avaliação da AV baseada nas respostas observada e prevista para melhora da EMC – Corte em 10%.

TABELA 9: Análise de fatores associados à redução da SFTC

TABELA 10: Análise de associação entre SFTC e melhora da AV

TABELA 11: Análise entre variáveis independentes e melhora do VMT

TABELA 12: Análise de associação entre a EMC (corte 10%) e a melhora do VMT

TABELA 13: Análise de correlação entre AV pré (Logmar) e AV pós (Logmar)

TABELA 14: Análise de associação entre a Classificação da AV pré (mediana) e a melhora da AV

TABELA 15: Distribuição das medidas da AV (em Logmar) no pré e no pós-tratamento em relação olhos que apresentaram melhora na AV

GRÁFICO 1: Comparação entre as medidas do pré e do pós-tratamento quanto ao percentual cumulativo dos olhos com melhora da AV (em Logmar)

GRÁFICO 2: Análise de correlação entre AV pré (Logmar) e AV pós (Logmar)

ABREVIATURAS E SIGLAS

AVM- Adesão vítreo-macular

DM – Diabetes melitus

DMRI - Degeneração Macular Relacionada à Idade

DRIL- Descontinuidade das camadas internas da retina (do inglês:

EMC - Espessura da mácula central (do inglês: *central macular thickness*)

EMD- Edema macular diabético

EPR – Epitélio pigmentar da retina

FH – Focos hiperrefletivos

FSR – Fluido sub-retiniano

IL _ Interleucinas

MER- Membrana Epirretiniana

MLE - Membrana limitante externa

mm - Milímetros

μm^2 - Micrômetros quadrados

MLI- Membrana limitante interna

LogMAR - Logaritmo de mínimo ângulo de resolução (do inglês: *logarithm of the minimum angle of resolution*)

OCT - Tomografia de coerência óptica (do inglês: *optical coherence tomography*)

OD - Olho direito

OE - Olho esquerdo

RD – Retinopatia Diabética

RDP- Retinopatia diabética proliferativa

RDNP - Retinopatia diabética não proliferativa

SD – Domínio espectral (do inglês: *Spectral-domain*)

SFCT - Espessura da coroide subfoveal (do inglês: *subfoveal choroidal thickness*)

SS- Swept source

TAIV - Terapia antiangiogênica intravítrea

TNF – Fator de necrose tumoral (do inglês: *tumor necrosis factor*)

VEGF - Fator de crescimento vascular endotelial (do inglês: *vascular endothelial growth factor*)

VMT – Volume macular total

ZE- Zona elipsóide

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 RETINOPATIA DIABÉTICA	18
2.1.1 Definição	18
2.1.2 Epidemiologia	19
2.1.3 Fisiopatologia	20
2.1.4 Classificação	22
2.1.5 Diagnóstico e acompanhamento	23
2.1.6 Definições clínicas	24
2.1.6 Tratamento	25
2.1.7 Drogas anti-VEGF	26
2.2 Tomografia de Coerência Óptica	27
2.2.1 Biomarcadores	27
2.2.1.1 Desorganização das camadas internas da retina (DRIL)	28
2.2.1.2 Espessura coroidal subfoveal	28
2.2.1.3 Focos Hiperrefletivos	28
2.2.1.4 Fluido subretiniano	29
2.2.1.6 Espessura retiniana	30
2.2.1.7 Membrana epirretiniana	30
2.2.1.8 Adesão Vítreo Macular	31
4. OBJETIVOS	32
5. MÉTODOS	33
6. RESULTADOS	35
7. DISCUSSÃO	47
8. CONCLUSÕES	54
9. REFERÊNCIAS	55
10. TERMO DE COMPROMISSO	62
10.1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	63
11. DECLARAÇÃO DE CONFIDENCIALIDADE E AVALIAÇÃO DOS REGISTROS	68

1. INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética (RD) é uma frequente complicação do diabetes mellitus (DM), sobretudo, devido ao edema macular diabético (EMD), e está entre as principais causas de cegueira irreversível no mundo, especialmente na população em idade produtiva de países desenvolvidos e em desenvolvimento¹. Estima-se que, após 15 anos de evolução da doença, 80% dos portadores de diabetes mellitus (DM) tipo 2 e 97% dos DM tipo 1 apresentam algum grau de retinopatia, sendo que 7% deles apresentam edema macular diabético².

O adequado controle clínico da doença de base é importante para prevenir e reduzir a evolução da RD, uma vez que a detecção e a intervenção precoce no EMD reduzem o risco de perda visual³.

Atualmente, os tratamentos disponíveis para esta complicação são a fotocoagulação a laser e a terapia farmacológica intravítrea com agentes antiangiogênicos ou corticóides. A terapia antiangiogênica intravítrea (TAIV) mudou o paradigma do tratamento do EMD, sendo hoje considerado o tratamento de primeira linha para esta importante manifestação clínica da RD. A eficácia do tratamento com a TAIV foi comprovada por diversos estudos do DRCR net, RIDE e RISE, READ 2, RESOLVE, RESTORE, e REVEAL⁴. Apesar disso, cerca de 40 a 50% dos pacientes são refratários a essa abordagem terapêutica⁵.

A capacidade de determinar quais pacientes teriam bons resultados com a TAIV poderia ser útil para estabelecer em quais pacientes este tratamento estaria melhor indicado e em quais pacientes estratégias alternativas de tratamento poderiam ser mais efetivas. Neste sentido, a avaliação de biomarcadores, incluindo aqueles observáveis pela tomografia de coerência óptica (OCT), têm mostrado resultados promissores.

A OCT é uma ferramenta não invasiva, altamente reprodutível, usada para avaliar a anatomia retiniana, permitindo a medida da sua espessura e a avaliação das suas camadas, por meio de microcortes, possibilitando, assim, a

análise de biomarcadores que podem ser potencialmente úteis para avaliar eficácia dos tratamentos para o EMD ⁶.

Estudos recentes demonstram que a OCT é superior à biomicroscopia e à angiografia fluoresceínica no diagnóstico precoce do EMD na análise quantitativa do espessamento macular ⁷.

Essas alterações do EMD incluem a perda dos limites das camadas internas da retina, entre a camada de células ganglionares, plexiforme externa e nuclear externa (DRIL), a formação de espaços cistóides intraretinianos, a presença de líquido subretiniano (FSR), de focos hiperrefletivos e a perda da integridade da zona elipsoide ⁸.

Vários estudos randomizados multicêntricos controlados têm mostrado tanto a efetividade dos antiangiogênicos no tratamento do EMD quanto a sua correlação com biomarcadores. É importante, entretanto, avaliarmos este tratamento em uma amostra de pacientes brasileiros, em um estudo de vida real, envolvendo pacientes atendidos no serviço público para que possamos ter uma avaliação mais adequada deste problema de saúde pública e do seu impacto na população dependente desta assistência.

Este trabalho se insere neste contexto e visa avaliar a resposta do edema macular diabético ao tratamento com anti-VEGF, em um estudo de vida real, em serviço de atendimento público, e analisar eventuais correlações da resposta terapêutica com biomarcadores.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 RETINOPATIA DIABÉTICA

2.1.1 Definição

A retinopatia diabética é uma complicação microvascular frequente do diabetes mellitus que se desenvolve ao longo do tempo em pacientes com descontrole glicêmico¹. Os estágios mais severos da RD incluem a retinopatia

diabética proliferativa e o edema macular diabético que resultam em perda da acuidade visual e até em cegueira, se não tratados adequadamente.

2.1.2 Epidemiologia

Diabetes mellitus é um importante e crescente problema de saúde em todos os países, independentemente do seu grau de desenvolvimento. O aumento da prevalência do diabetes está associado a diversos fatores, como rápida urbanização, transição epidemiológica, transição nutricional, maior frequência de estilo de vida sedentário e de excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional e, também, a maior sobrevivência dos indivíduos com diabetes³.

Em 2015, a Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation, IDF) estimou que 8,8% da população mundial, com faixa etária entre 20 a 79 anos de idade (415 milhões de pessoas), eram portadores de diabetes. Se as tendências atuais persistirem, o número de pessoas com diabetes poderá atingir índice superior a 642 milhões em 2040. Cerca de 75% dos casos são de países em desenvolvimento, nos quais deverá ocorrer o maior aumento dos casos de diabetes nas próximas décadas^{1,3}.

O Brasil ocupou a 4ª posição dos países com maior número de indivíduos com diabetes no ano de 2015 (14,3 milhões), sendo que as projeções para o ano de 2040 são de 23,3 milhões⁹. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que cerca de 1 em cada 3 pacientes com DM apresentam retinopatia diabética, e que 1 em cada 10 apresentam RDP ou EMD.⁹ Baseando-se nestas taxas, numa projeção mundial, 100 a 120 milhões de pessoas possuem RD, das quais 20 a 30 milhões têm RDP ou EMD, sendo, aproximadamente, 1,5 milhões apenas no Brasil. O fator agravante é que as pesquisas apontam que metade dos casos são subdiagnosticados e, em muitos casos, os pacientes sequer estão cientes dos riscos das complicações da doença¹⁰.

No entanto, vislumbram-se tratamentos efetivos para aludidas complicações que remontam há mais de três décadas de estudos

randomizados, nos quais mais de 98% da cegueira por RD poderia ser prevenida pela fotocoagulação retiniana ou vitrectomia. Na última década, foram demonstrados os benefícios da injeção intraocular de fatores anti Crescimento do Endotelial Vascular (VEGF) no EMD¹¹.

Existem ainda evidências científicas de que o uso intraocular dos corticosteróides também promove benefícios na resolução do EMD, tanto em olhos virgens de tratamento quanto nos refratários, com melhor resultado no primeiro grupo e, especialmente, em olhos facectomizados¹².

Com efeito, a análise epidemiológica, econômica e social do número crescente de pessoas que vivem com DM mostra a necessidade da implantação de políticas públicas de saúde que minimizem a morbidade e propiciem a manutenção da sua qualidade de vida.

2.1.3 Fisiopatologia

Por definição, edema é todo acúmulo anormal de água em um tecido e o seu desenvolvimento ou a sua regressão é baseado no movimento de água entre os compartimentos vascular e tecidual¹³. O edema macular diabético é caracterizado pelo aumento da espessura macular devido ao extravasamento de líquido extracelular através do aumento da permeabilidade dos vasos capilares¹⁴.

A hiperglicemia prolongada leva à redução do oxigênio para a retina interna, provocando vasodilatação, aumento da concentração de fatores VEGF, interleucinas, fator de necrose tumoral (TNF) alfa, estase leucocitária e desregulação dos níveis de fatores de crescimento, o que, em conjunto, estão associados ao aumento do extravasamento capilar pelos vasos retinianos. A regulação da barreira hemato-retiniana externa também fica sobrecarregada pela exsudação serosa, resultando em edema macular¹⁵.

Em resposta à autorregulação das arteríolas retinianas desenvolve-se a vasodilatação, o que aumenta a pressão hidrostática nos capilares intrarretinianos e vênulas, como explicado pela lei de Poiseuille¹³. Esta lei preconiza que a elevação da pressão intravascular nos capilares leva a seu dano e, concomitantemente, a redução da tensão de oxigênio na retina

estimula a produção de fatores VEGF e outros relacionados à permeabilidade vascular, aumentando o extravasamento microvascular¹⁴.

Segundo a lei de Starling, a elevação da pressão intravascular e a permeabilidade vascular resultam em um fluxo de água, íons e macromoléculas do espaço intravascular para o extravascular¹³. O fluido extracelular, então, é reabsorvido pelos vasos retinianos através da bomba realizada pela barreira hemato-retiniana externa¹⁴.

Os neurônios da retina e as células da glia aumentam a produção do VEGF, antes de existirem alterações nos vasos retinianos, associadas ao dano dos pericitos, responsáveis pela formação da barreira hemato retiniana interna¹⁵.

Simultaneamente, há o aumento da inflamação, caracterizado pela leucoestase, cujo acúmulo de macrófagos, moléculas de adesão intercelular (ICAM-1) e prostaciclina é associado à má perfusão capilar e à quebra da barreira hemato-retiniana¹⁶.

Associado a estes processos, no vítreo dos pacientes com EMD há elevados níveis de VEGF, ICAM-1 e interleucina-6 (IL-6) comparados com pacientes não diabéticos. Ocorre também aumento de outros mediadores inflamatórios de permeabilidade vascular, tais como citocinas, fator de necrose tumoral alfa e beta, óxido nítrico e interleucina 1- β ¹⁷. Além disso, a glicosilação de proteínas é aumentada no vítreo diabético, o que pode explicar a tração macular tangencial exercida pelo vítreo que também pode induzir ao EMD¹⁸. Além do efeito desta tração, causando extravasamento dos vasos sanguíneos ou elevação macular com fluido subretiniano, a aderência vítrea macular pode recrutar mediadores inflamatórios de permeabilidade vascular próximo aos capilares da mácula impedindo a oxigenação eficaz da retina, o que causa dilatação venosa e aumento do edema, conforme a lei de Starling, e regulação de fatores VEGF¹⁸.

Os elevados níveis lipídicos implicam, ainda, a disfunção endotelial e aumentam a permeabilidade vascular através da resposta inflamatória local e altos níveis de produtos advindos da glicação¹⁹. Ademais, o edema intracelular

também parece ser relevante para o EMD. A desregulação metabólica está correlacionada ao acúmulo de solutos intracelulares que levam ao acúmulo de água e causam edema celular²⁰.

A redução do fluxo sanguíneo coroidal subfoveal nos pacientes com RD também parece ser importante na fisiopatologia do EMD. Tem sido objeto de estudo que olhos com EMD apresentam uma redução no fluxo de sangue coroidal comparado a olhos sem EMD, sugerindo relativa hipóxia do EPR e da retina externa e, conseqüentemente, aumento na permeabilidade da barreira hemato-retiniana²¹.

Essas formas de fisiopatogênese do EMD permitem melhor compreender onde atua cada tratamento. A fotocoagulação a laser aumenta a oxigenação da retina interna através da redução do consumo de oxigênio pelos fotorreceptores em áreas isquêmicas. As drogas anti-VEGF atuam na redução da permeabilidade vascular. Os corticosteróides inibem tanto fatores VEGF como outros marcadores inflamatórios envolvidos no recrutamento leucocitário e produção de ICAM-1, inibindo indução de colagenase, que, por conseguinte, reduz a permeabilidade de microvasos da retina. A vitrectomia atua eliminando mediadores inflamatórios no vítreo e produtos da glicação de proteínas, além de eliminar a tração vítreo-macular¹⁸.

2.1.4 Classificação

Os critérios para diagnóstico e caracterização da RD, assim como para a definição de tratamento com fotocoagulação a laser, baseiam-se nas definições e achados de duas importantes séries de estudos. O Diabetic Retinopathy Study (DRS – 1976 a 1979) analisou o papel da panfotocoagulação e definiu critérios diagnósticos para a RD proliferativa, enquanto o Early Treatment Diabetic Retinopathy (ETDRS – 1985 a 1997) determinou os critérios atualmente utilizados referentes à RD não proliferativa e ao edema macular, bem como a utilização da fotocoagulação a laser nesses pacientes. Buscando menor fragmentação e maior padronização na classificação da RD, um grupo multidisciplinar, formado por oftalmologistas, endocrinologistas e epidemiologistas, propôs, durante o International Congress of Ophthalmology

(Sydney, 2002), uma classificação baseada na gravidade para a RD e o edema macular, abrangendo os principais critérios definidos no DRS e ETDRS²².

A classificação internacional proposta encontra-se exposta nos Quadros

QUADRO 1 Classificação da retinopatia diabética (A) ¹⁵

GRaVidade da RETINoPaTia	achados À oFTalmoSCOPIa Sob dilaTaÇÃO PUPILAR
Sem retinopatia aparente	Sem alterações
Retinopatia diabética não proliferativa leve	Microaneurismas apenas
Retinopatia diabética não proliferativa moderada	Achados mais abundantes que na retinopatia não proliferativa leve, e menos abundantes que na retinopatia não proliferativa grave
Retinopatia diabética não proliferativa grave	Presença de um dos seguintes achados: mais de 20 hemorragias retinianas em cada um dos quatro quadrantes retinianos, ensalsichamento venoso em dois quadrantes ou microanormalidades vasculares intrarretinianas em um quadrante
Retinopatia diabética proliferativa	Presença de neovasos e/ou hemorragia vítrea ou pré-retiniana

QUADRO 2 Classificação do edema macular (A) ¹⁵

GRaVidade do EdEma macULaR dIabÉTico	achados À oFTalmoSCOPIa Sob dilaTaÇÃO PUPILAR
Edema macular aparentemente ausente	Ausência de espessamento retiniano ou exsudatos duros no polo posterior
Edema macular aparentemente presente	Presença de espessamento retiniano ou exsudatos duros no polo posterior
SE EdEma macULaR PRESENTE, claSSIFica-SE Em:	
Edema macular presente	Edema macular leve: algum grau de espessamento de retina ou exsudatos duros no polo posterior, porém distantes do centro foveal
	Edema macular moderado: espessamento de retina próximo ao centro da mácula, mas ainda não atingindo seu centro
	Edema macular grave: espessamento de retina ou exsudatos duros atingindo o centro da mácula

1 e 2:

Fonte: Adaptado de Morales PH, Lavinsky D, Vianelo S *et al.* Parecer da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo. Retinopatia Diabética, 2010.

2.1.5 Diagnóstico e acompanhamento

A Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo (SBRV), assim como os demais órgãos internacionais da área, preconizam que em pacientes diabéticos, o acompanhamento oftalmológico deve ser programado e rigorosamente cumprido, a fim de que a retinopatia seja tratada de maneira correta e antes que surjam sequelas irreversíveis¹. Frequentemente, mesmo pacientes com RD proliferativa grave podem ser assintomáticos, sendo fundamental a realização de avaliações oftalmológicas periódicas. No que tange aos portadores de DM1, a RD geralmente inicia-se após 3,5 anos pós-adolescência. No caso do DM2, em locais com bom acesso à assistência à

saúde, que proporcionem uma boa sobrevida ao portador de diabetes, estima-se que 38% dos diabéticos já apresentem algum grau de RD à época do diagnóstico da doença sistêmica. Ante esse quadro, vige o consenso no sentido de que se realize o acompanhamento de modo a evitar que as formas proliferativas graves da doença alcancem os pacientes, sendo, para tanto, necessário o intervalo não superior a um ano, reduzindo-o conforme a gravidade do caso²³.

Nas grávidas com retinopatia presente, é descrito 77,5% de progressão da retinopatia, chegando a 22,5% a indicação de fotocoagulação antes do parto, razão por que a necessidade de acompanhamento trimestral²³.

2.1.6 Definições clínicas

Edema macular diabético

Aumento da espessura retiniana dentro de um diâmetro de disco do centro da mácula ou definido pela presença de exsudatos duros nesta região²⁴.

Edema macular clinicamente significativo

Um dos critérios presente:

1. Espessamento retiniano dentro de 500 μ m do centro da mácula;
2. Exsudatos duros dentro de 500 μ m do centro da mácula;
3. Edema retiniano do tamanho de um diâmetro papilar (1500 μ m) ou maior, e qualquer parte deste esteja dentro do diâmetro de um disco papilar, a partir do centro da fóvea.

Edema macular diabético subclínico (EMDSC)

Em alguns pacientes, a avaliação clínica do EMD pode apresentar alterações com acuidade visual incompatível com os achados no exame de OCT, portanto, os achados clínicos podem estar ausentes e o aumento da espessura macular seja detectável pela OCT²⁵.

Edema macular diabético persistente

O EMD, tratado sem completa resolução, é definido como persistente²⁵. Isto tem sido reportado principalmente em olhos já tratados, seja com fotocoagulação a laser focal, injeção intravítrea de anti-VEGF ou corticosteróides, ou vitrectomia.

Edema macular diabético recorrente

Muitos casos de EMD são solucionados após o tratamento, no entanto, subsequentemente, há recorrência. Não obstante, em alguns casos, o EMD pode resolver espontaneamente sem tratamento. O termo recorrente é usado em referência a olhos já tratados anteriormente²⁵.

2.1.6 Tratamento

Antes considerado o tratamento de primeira linha para o edema macular e a retinopatia proliferativa, hoje, a fotocoagulação a laser focal/grid é reservada para alterações isquêmicas que não envolvem o centro da mácula, sendo a terapia com agentes antiangiogênicos o padrão ouro para o EMD⁴.

Entretanto, pacientes sem resposta aos agentes antiangiogênicos necessitam de alta frequência de injeções intravítreas, o que tem estimulado a necessidade de novas abordagens. Os corticóides, por exemplo, podem ser efetivos em alguns casos de EMD, mas os efeitos colaterais, como o aumento da pressão intraocular e o desenvolvimento de catarata, devem ser considerados na sua indicação²⁶.

Atualmente, os antiangiogênicos são utilizados, além do edema macular, na preparação pré-cirúrgica para a vitrectomia, diminuindo a atividade neovascular nos casos de RD proliferativa. Casos nos quais a fotocoagulação não é eficaz, como na tração vítreo-macular, hemorragias vítreas persistentes e descolamentos tracionais de retina acometendo a região macular, devem ser tratados cirurgicamente pela vitrectomia²⁷.

O EMD crônico, não tratado e refratário, pode levar à fibrose subretiniana, principalmente na presença de exsudatos duros e também de alterações na integridade do EPR²⁶.

2.1.7 Drogas anti-VEGF

O VEGF é um importante fator de vasopermeabilidade que está aumentado no EMD e na RDP. Os níveis de VEGF estão significativamente aumentados no vítreo dos pacientes diabéticos em comparação aos não diabéticos²⁷. As drogas anti-VEGF incluem aptâmeros (pegaptanib), anticorpos para o VEGF (bevacizumabe), fragmentos de anticorpos de VEGF (ranibizumabe) e proteínas de fusão, as quais combinam um receptor de VEGF com um fragmento Fc de imunoglobulina (aflibercepte e conbercepte). Mais recentemente foi disponibilizado o brolucizumabe, um fragmento de anticorpo monoclonal, que permite uma dosagem mais espaçada comparado às opções existentes. Os anticorpos e as proteínas de fusão combinam com todas as isoformas de VEGF-A. As proteínas de fusão também combinam com VEGF-B e fator de crescimento placentário, tendo mais afinidade por VEGF e potencialmente maior efetividade no tratamento do EMD²⁸.

O Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) conduziu estudo comparativo para avaliar a eficácia entre as três drogas comumente usadas como agentes anti-VEGF para o tratamento do EMD, aflibercepte (EYLEA®, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.), bevacizumabe (Avastin®, Genentech) e ranibizumabe (Lucentis®, Genentech). O bevacizumabe é uma droga aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) para tratamento de tumores sólidos cancerígenos avançados, contudo, é amplamente usada off-label no tratamento do EMD. Trata-se de droga economicamente mais acessível que os outros anti-VEGF's aprovados pelo órgão para uso intravítreo²⁹.

Este estudo, que reportou resultados de 2 anos, mostrou que todos os três agentes melhoram a acuidade visual, em média, com diferenças de grupo de tratamento variando de grupo de tratamento de acordo com a acuidade visual inicial. Quando a acuidade visual inicial se encontrou entre 20/32 a 20/40, não houve diferença entre os 3 grupos. Enquanto a acuidade visual

esteve entre 20/50 e 20/320, o aflibercepte foi, em média, mais eficaz em aumentar o ganho de linhas de visão que os outros dois agentes⁴.

2.2 Tomografia de Coerência Óptica

A Tomografia de Coerência óptica é um método de imagem rápido e não invasivo de alta resolução que utiliza a luz para obter imagens transversais detalhadas da retina, possibilitando “biópsia óptica” dos tecidos in vivo ao promover cortes das camadas da retina neurosensorial e externa, além da coróide, permitindo avaliar sua espessura e morfologia³⁰.

Atualmente, os aparelhos empregados nos estudos da retina são o *spectral-domain* (SD), como o que foi empregado neste estudo, e também o swept-source (SS), que possui tecnologia mais avançada na resolução das imagens de fundo de olho. Os métodos diferem entre si quanto à velocidade de captura de imagens, apresentando taxas de resolução diferentes: o SS-OCT permite maior penetração nos tecidos e mais detalhes na imagem obtida, pois utiliza uma fonte de laser de maior comprimento de onda (1050 nm), quando comparado ao SD-OCT (860 nm)³¹.

A OCT permite aos oftalmologistas detectarem a presença do edema macular nos pacientes antes que haja aumento da espessura retiniana visto à biomicroscopia de fundo, sendo também mais sensível que a retinografia e o padrão ouro para o diagnóstico de EMD³².

Além disso, a OCT pode ser empregada para distinguir os subtipos de EMD, localizar a presença do edema nas camadas específicas da retina e identificar a presença de tração macular e de outros biomarcadores específicos³³.

Portanto, a OCT é uma ferramenta indispensável ao acompanhamento clínico dos pacientes com EMD para determinar a necessidade de tratamento e o seu prognóstico.

2.2.1 Biomarcadores

Biomarcadores da OCT foram primeiramente analisados sobre o efeito do ranibizumabe na membrana neovascular exsudativa, no qual a presença do fluido intra ou subretiniano define a terapia com o fator anti-VEGF³⁴. Em continuidade, vários estudos têm usado as imagens de OCT para delinear a terapia com agentes antiangiogênicos em outras doenças, tais como o edema macular diabético.

2.2.1.1 Desorganização das camadas internas da retina (DRIL)

O DRIL é definido como a perda dos limites das camadas internas da retina entre a camada de células ganglionares, plexiforme externa e nuclear externa na OCT. Quando acomete 50% ou mais da zona central da fóvea está associado a pior AV⁸.

A associação do DRIL com a AV foi avaliada em um estudo em que o DRIL foi correlacionado como um marcador de mau prognóstico visual no EMD, mesmo após a resolução do edema³⁵.

2.2.1.2 Espessura coroidal subfoveal

A inflamação coroidal e a isquemia afetam a barreira retiniana externa levando ao acúmulo de fluido subretiniano, o que sugere a participação da coróide no início do EMD. Ademais, a nutrição macular depende da coróide, o que está associado à isquemia macular em alguns casos^{36,37}.

Existem grandes diferenças nos resultados dos estudos da espessura coroidal subfoveal (SFCT) em pacientes com EMD. Alguns estudos reportaram a inexistência de diferenças na espessura coroidal entre olhos com RD e grupo controle⁷, ao passo que outros reportaram significativo aumento de espessura³⁶. A maioria dos autores relatou decréscimo na espessura coroidal nos olhos com EMD³⁷.

2.2.1.3 Focos Hiperrefletivos

Os focos hiperrefletivos (FH) surgem como pontos hiperrefletivos intraretinianos na OCT em patologias da retina como no EMD³⁸. Eles são importantes marcadores de atividade inflamatória, uma vez que representam o extravasamento de lipoproteínas após a quebra da barreira hemato-retiniana interna³⁹.

Os FH iniciam-se nas camadas da retina interna e migram para a retina externa e estão associados com exsudatos duros subfoveal após a resolução do descolamento seroso da retina. O tamanho e número de FH diminuem após o tratamento com anti-VEGF e implantes de corticóides⁴⁰.

Em um recente estudo, olhos com EMD tratados com implantes de corticóides mostraram melhor resultado comparado com anti-VEGF na presença de FH. O estudo demonstrou ainda que a presença inicial de elevado número de FH respondeu melhor aos corticóides do que aos agentes anti-VEGF⁴⁰. Outro recente estudo demonstrou que o elevado número de FH está relacionado à breve recorrência do EMD após o implante de corticóide⁴¹. Maiores investigações são necessárias para correlacionar FH com AV no tratamento com agentes anti-VEGF.

2.2.1.4 Fluido subretiniano

A presença do fluido subretiniano (FSR) no EMD é um importante biomarcador detectado pela OCT. O descolamento seroso da retina associado ao EMD tem sido demonstrado em 15-46% dos olhos⁴². Apesar de o mecanismo de desenvolvimento do FSR não ser completamente conhecido, ele ocorre provavelmente devido ao excesso de fluido extravascular associado ao defeito de bomba do EPR, levando ao descolamento seroso da retina. Elevados níveis de hemoglobina glicada e hipertensão arterial sistêmica têm sido correlacionados à quebra da barreira hemato-retiniana, que faz o líquido extravasar para o espaço subretiniano⁴³. Além disso, altos níveis de

hemoglobina glicada aumentam o estresse oxidativo e osmótico que prejudica a função de bomba do EPR como demonstrado em estudo prévio⁴³.

O papel do FSR na acuidade visual final e nos resultados anatômicos é contraditório. Alguns estudos, como o RESTORE, RISE/RIDE, mostram que a presença do FSR está associada com bons ganhos anatômicos e funcionais⁴⁴. Em contrapartida, outros estudos mostram que a presença do FSR está associada com pior AV final, sobretudo quando o edema é extenso⁴⁵. Há, ainda, estudos, como o VIVID-DME e VISTA-DME, que demonstraram melhor AV com aflibercepte intravítreo do que laser, com melhores efeitos na presença de olhos com FSR que aqueles sem⁴⁶.

Todavia, para compreender melhor a relação entre o FSR e os resultados visuais necessita-se de mais estudos a longo prazo.

2.2.1.6 Espessura retiniana

A causa primária do aumento da espessura retiniana no EMD é o edema intra retiniano e o fluido subretiniano. O edema ocorre como o resultado da quebra da barreira hemato retiniana externa e do extravasamento vascular no espaço intra retiniano⁴⁷.

O aumento da espessura retiniana se dá através do extravasamento capilar dos limites da retina, o que pode levar ao dano dos axônios bipolares implicando o decréscimo de sinapses visuais. No entanto, apesar da resolução do edema macular, o ganho visual pode ser sub-ótimo. Frequentemente, a resolução do edema é acompanhada por atrofia macular devido à injúria aos fotorreceptores.

É importante considerar que a espessura retiniana central não é, isoladamente, um confiável indicador de AV, não sendo um biomarcador de prognóstico ou preditor dos resultados visuais. É necessário, em conjunto, avaliar outros biomarcadores como, no próprio EMD, a extensão da retina envolvida e o envolvimento das camadas da retina interna e externa.

2.2.1.7 Membrana epirretiniana

Membrana epirretiniana (MER) é uma estrutura fibrocelular na superfície da retina interna que se apresenta como uma linha hiperreflectiva na OCT. A retinopatia diabética é um importante fator de risco para a formação de MER e tem sido reportada com uma taxa de incidência de 14-30% nestes olhos⁴⁸.

A presença simultânea de MER e EMD pode afetar os resultados do tratamento com anti-VEGF. Alguns poucos estudos referem um pior prognóstico nos olhos com estas condições. Até o momento, poucos estudos têm focado no efeito prognóstico da presença de MER nos resultados pós anti-VEGF no tratamento do EMD. Os resultados desses estudos ainda são inconsistentes e este biomarcador necessita ser mais bem estudado^{49,50}.

2.2.1.8 Adesão vítreo-macular

Os pacientes com RD demonstram anormalidades no vítreo que resultam em descolamento posterior do vítreo anômalo, que é caracterizado por fortes aderências retinianas focais ou difusas e também por descolamento incompleto⁸. Frequentemente, a hialóide posterior forma uma lâmina ao redor do pólo posterior, exercendo uma força de tração e distorção retiniana mecânica, a tração vítreo-macular, que muitas vezes é responsável pelo edema macular persistente. Os pacientes com este tipo de edema podem se beneficiar da vitrectomia via pars plana posterior com remoção da hialóide posterior^{27, 49}.

4. OBJETIVOS

Primário:

Avaliar em uma amostra de pacientes do Sistema Único de Saúde brasileiro a resposta anatômica e funcional, em curto prazo, ao tratamento do edema macular diabético com medicamentos anti-VEGF.

Secundários:

- 1- Avaliar a relação entre EMC e VMT, medidos pela OCT, com a acuidade visual, antes e após o tratamento.
- 2- Avaliar a eventual correlação de biomarcadores com a resposta terapêutica do EMD aos anti-VEGF.
- 3- Analisar a associação entre diferentes medicamentos anti-VEGF e a resposta ao tratamento do EMD.

5. MÉTODOS

O estudo de coorte longitudinal e retrospectivo foi realizado no Instituto de Olhos Ciências Médicas em Belo Horizonte - MG, no período entre maio de 2019 e novembro de 2020.

Foram incluídos pacientes do sistema único de saúde, de ambos os sexos, acima de 18 anos, portadores de retinopatia diabética, virgens de tratamento intravítreo ou não, com AV entre 20/32 e 20/400 inclusive, e com espessura macular central, medida pelo aparelho de OCT-SD Topcon 3D, maior ou igual a 275 micra. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo), conforme Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Foram excluídos pacientes com outras doenças oculares que poderiam apresentar edema macular, tais como uveítes, síndrome de Irvine Gass, oclusões venosas; pacientes submetidos à cirurgias oftalmológicas no intervalo de um ano; presença de sinais de infecções de superfície ocular; presença de opacidade de meios e pacientes com contraindicações aos antiangiogênicos, como acidente vascular encefálico recente e gestantes.

A coleta de dados se iniciou mediante a autorização do Comitê de Ética em Pesquisa da FELUMA: CAAE: 25521419.4.0000.5134 e foi realizada pelas médicas do IOCM, participantes desta pesquisa, (A.L.G., C.C.B.M e D.C.) mediante a coleta de exames de OCT em prontuários dos pacientes que foram submetidos à terapia intravítrea com anti-VEGF.

A aplicação do antiangiogênico intravítreo ocorreu em bloco cirúrgico, pela médica oftalmologista participante da pesquisa , sendo 3 injeções com intervalo de 30 dias entre elas. A OCT foi realizada antes da primeira aplicação e 30 dias após a terceira. Não houve “ switch” entre as drogas.

Os dados coletados foram: idade, sexo; tempo de diabetes; melhor acuidade visual corrigida pré e pós-tratamento após 3 doses da medicação (tabela de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) convertida em

Logmar) ; espessura macular central pré e pós tratamento ; presença de fotocoagulação retiniana; virgens de tratamento ou não; tipo de antiangiogênico (ranibizumabe, bevacizumabe ou aflibercepte); tipo de diabetes (tipo 1 ou 2); alterações nas camadas retinianas no exame de OCT (FH, DRIL, FSR, VMT, MER, AVM e SFCT).

Posteriormente, foi realizada uma análise de regressão logística binária univariada com objetivo de avaliar se cada uma das variáveis independentes de interesse (“fatores de risco”) influenciou ou não a resposta da variável desfecho de interesse. Além disso, a Análise de Regressão Logística Univariada foi utilizada para calcular os valores da razão das chances (Odds Ratio → O.R.) e seu respectivo intervalo de confiança de 95% para associar os marcadores da OCT com o resultado funcional (ganho na AV em 1 ou mais linhas) e anatômico (redução de 10% na EMC) da terapia intravítrea.

Os dados coletados estão mantidos em total sigilo, guardados em arquivo com a pesquisadora responsável, e, dessa forma, é garantida a completa privacidade dos participantes por tempo indeterminado, tanto pela pesquisadora quanto pela instituição onde foi realizado.

6. RESULTADOS

Foram estudados 107 olhos de 78 pacientes, dos quais em 29, a avaliação dos olhos foi bilateral. A tabela 1 mostra os dados demográficos da amostra estudada.

Trinta e sete homens (47,4%) e quarenta e uma mulheres (52,6%), com idades variando de 39 a 85 anos, com média de $65,0 \pm 9,7$ anos. Os portadores de diabetes mellitus tipo 1 representaram 1,3 %, os diabéticos tipo 2 insulino dependentes representaram 34,6 % e os não insulino dependentes, 64,1% . O tempo de diabetes variou $16,0 \pm 9,5$ anos.

TABELA 1: Caracterização dos pacientes quanto às variáveis em geral

Variável		
Sexo (n=78)	<i>Masculino</i>	37(47,4%)
	<i>Feminino</i>	41(52,6%)
Faixa etária (n=78)	<i>De 39 a 50 anos</i>	5 (6,4%)
	<i>De 51 a 60 anos</i>	19 (24,4)
	<i>De 61 a 70 anos</i>	36 (46,1%)
	<i>De 71 a 80 anos</i>	12 (15,4%)
	<i>> 80 anos</i>	6 (7,7%)
Idade (anos) (n=78)	<i>Média \pm d.p</i>	$65,0 \pm 9,7$
	<i>I.C. da média (95%)</i>	(62,8; 67,2)
	<i>Mediana (Q₁ – Q₃)</i>	65,0 (59,0 – 70,0)
	<i>Mínimo – Máximo</i>	39,0 – 85,0
Tipo de DM (n=78)	<i>Tipo 1</i>	1 (1,3%)
	<i>Tipo 2 – Não insulino dependente</i>	50 (64,1%)
	<i>Tipo 2 – Insulino dependente</i>	27 (34,6%)

Tempo de DM (anos) (n = 92)	<i>Média ± d.p</i>	16,0 ± 9,5
	<i>I.C. da média (95%)</i>	(13,8; 18,1)
	<i>Mediana (Q₁ – Q₃)</i>	15,0 (8,8 – 20,0)
	<i>Mínimo – Máximo</i>	2,0 – 40,0

A tabela 2 mostra que os olhos de pacientes com DM tipo 2 não insulíndependentes tiveram 3 vezes (*O.R.* = 3,0) mais chances de apresentar melhora na acuidade visual (AV) após o tratamento do que olhos de pacientes com DM tipo 1 e 2 insulíndependentes.

TABELA 2: Associação entre variáveis independentes e melhora da AV

Variável	Melhora da AV				Geral	p	<i>O.R.</i> (IC _{95%} <i>O.R.</i>)	
	Sim		Não					<i>O.R.</i>
	n	%	n	%				
Tipo de DM								
Tipo 2 – NID	28	80	7	20	35	0,022	3,0 (1,2; 7,8)	
Tipo 1 e 2 – ID	41	56,9	31	43,1	72		1	
TOTAL	69	64,5	38	35,5	107			

Nota: Melhora da AV em 1 ou mais linhas

A tabela 3 mostra que não houve diferença estatisticamente significativa quanto a melhora da AV nos pacientes não tratados e aqueles já tratados com antiangiogênico. ($p= 0,797$) Não houve também diferença estatisticamente significativa nos resultados de pacientes que receberam tratamento prévio com fotocoagulação a laser em relação aos que não receberam laser ($p =0,813$). Observa-se também que não houve diferença estatisticamente significativa na melhora da AV quando se compara retinopatia diabética proliferativa com não proliferativa. ($p=0,6$)

Sobre a medicação usada no estudo, foi observada taxa de melhora semelhante entre as amostras de bevacizumabe e ranibizumabe, mas no grupo aflibercepte essa taxa foi inferior.

A tabela 3 também avalia a correlação dos biomarcadores com os resultados, sendo que os focos hiperreflectivos menores que 10 mostraram-se como fator de bom prognóstico, uma vez que os olhos com esta característica tiveram 2,9 vezes mais chances de apresentar melhora na AV, após o tratamento, do que olhos com valor maior que 10.

TABELA 3: Associação entre variáveis independentes e melhora da AV

Variável	Melhora da AV				Ger al	p	O.R. (IC _{95%} O.R.)
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
Tratamento prévio com anti-VEGF							
<i>Sim</i>	29	65,9	15	34,1	44	0,797	0,9 (0,4; 2,0)
<i>Não</i>	40	63,5	23	36,5	63		1
TOTAL	69	64,5	38	35,5	107		
Laser prévio							
<i>Presente</i>	61	64,9	33	35,1	94	0,813	1,2 (0,4; 3,8)
<i>Ausente</i>	8	61,5	5	38,5	13		1
TOTAL	69	64,5	38	35,5	107		
Tipo de retinopatia							
<i>Não proliferativa</i>	47	66,2	24	33,8	71	0,604	0,8 (0,4; 1,8)
<i>Proliferativa</i>	22	61,1	14	24	36		1
TOTAL	69	64,5	38	35,5	107		
Tipo de medicação							
<i>Bevacizumabe</i>	25	69,4	11	30,6	36	0,212	3,4 (0,5; 23,4)
<i>Ranibizumabe</i>	42	63,6	24	36,4	66	0,309	2,6 (0,4; 16,8)
<i>Aflibercepte</i>	2	40	3	60	5		1
TOTAL	69	64,5	38	35,5	107		
Focos reflectivos hiper							

≤ 10	54	72	21	28	75	0,015	2,9 (1,2; 6,9)
> 10	15	46,9	17	53,1	32		1
TOTAL	69	64,5	38	35,5	107		

$p \leq 0,05$ do Qui-quadrado de Wald da Regressão Logística univariada; Odds Ratio (OR); Intervalo de Confiança de 95% da O.R (IC_{95%} O.R.).

A tabela 4 mostra que quando comparados os dois olhos em pacientes distintos, de acordo com as variáveis tipo de DM, idade e presença de focos hiperreflectivos, uma redução de 1 ano na idade do paciente implicou em aumento de 5% a chance de se obter uma melhora na AV. ($O.R.$ invertida = $1 / O.R. = 1 / 0,95 = 1,05$).

TABELA 4: Análise de fatores associados à melhora da AV

Variável		Qui-quadrado			I.C.-95% p/
	B	(Wald)	p	O.R.	O.R.
Constante	2,682	2,312	0,128	$\frac{3}{4}$	$\frac{3}{4}$
Tipo de DM	1,543	6,458	0,011	4,7	(1,4; 15,4)
Idade (anos)	-0,053	3,802	0,051	0,95	(0,90; 1,00)
Focos 1	2,445	13,745	< 0,001	11,5	(3,2; 42,0)
Focos 2	0,03	0,002	0,961	1	(0,3; 3,4)

Focos hiperreflectivos: Focos 1 ≤ 10 ; Focos 2 > 10

A tabela 5 mostra que as variáveis associadas à melhora da AV (tipo de DM, focos hiperreflectivos, idade) possuem boa medida de sensibilidade (78,3%) e medida de especificidade moderada a baixa (55,6%). Isto significa que este modelo é bom para predizer a melhora da AV, entretanto, tem moderada a baixa capacidade de predizer a não melhora da AV.

TABELA 5: Avaliação da AV baseada nas respostas observada e prevista para melhora da AV

Melhora da AV (Resposta observada)	Modelo (Resposta prevista)		TOTAL
	Sim	Não	
Sim	54	15	69
Não	16	20	36
TOTAL	70	35	105

A tabela 6 mostra a correlação do DRIL com a EMC, demonstrando-se como fator de pior prognóstico, pois os olhos de pacientes com ausência de DRIL têm 2,9 vezes mais chances de apresentar melhora da EMC após o tratamento do que olhos com presença de DRIL. (*O.R.* = 2,9)

TABELA 6: Associação entre variáveis independentes e a melhora da EMC- Corte em 10%

Variável	Melhora da EMC				Geral	p	<i>O.R.</i> (IC _{95%} <i>O.R.</i>)
	Sim		Não				
	n	%	N	%			
Dril							
Ausente	16	73	6	27,3	22	0,045	2,9 (1,0; 8,0)
Presente	41	48	44	51,8	85		1
TOTAL	57	53	50	46,7	107		

A tabela 7 também mostra que os biomarcadores MER e FSR são preditores de mau prognóstico visual. Foi demonstrado que um olho com ausência de MER tem 14,3 vezes mais chance de apresentar melhora da EMC do que um olho com MER presente. (*O.R.*_{invertida} = 1 / 0,07). Já um olho com ausência de FSR tem 5,3 vezes mais chance de apresentar melhora da EMC do que um olho com presença (*O.R.*_{invertida} = 1 / 0,19=5,3).

TABELA 7: Análise de fatores associados à melhora da EMC - Corte em 10%

Variável	Qui-quadrado			O.R.	I.C. _{95%} p/ O.R.
	β	(Wald)	p		
Constante	4,48	15,992	< 0,001	³ / ₄	³ / ₄
Drill	-2,158	6,739	0,009	0,12	(0,02; 0,59)
Fluido SR	-1,641	4,613	0,032	0,19	(0,04; 0,87)
MER	-2,623	11,603	0,001	0,07	(0,02; 0,33)

A tabela 8 apresenta as medidas de especificidade (88,9%) e medida de sensibilidade (56,1%) para avaliar se as variáveis DRIL, MER e FSR podem prever a melhora da melhora da EMC em 10%. Desta forma, conclui-se que este modelo é bom para prever a não melhora da EMC, porém, tem moderada a baixa capacidade de prever a melhora da EMC.

TABELA 8: Avaliação da AV baseada nas respostas observada e prevista para melhora da EMC – Corte em 10%

Melhora da EMC (Resposta observada)	Modelo (Resposta prevista)		TOTAL
	Sim	Não	
Sim	32	25	57
Não	5	40	45
TOTAL	37	65	102

A tabela 9 também mostra que as variáveis não tratados, FSR e AVM prévia apresentam influência estatisticamente significativa e de forma conjunta com a variável redução da SFCT. Isto é, a probabilidade de haver redução da SFCT é maior quando as variáveis independentes não tratados, FSR e AVM prévia estiverem presentes no olho avaliado.

Em relação à variável “não tratados”, pode-se afirmar que um olho com esta condição tem 2,6 vezes mais chance de redução da SFCT do que um olho já tratado previamente. (O.R. = 2,6). Já um olho com presença de FSR tem 4,8 vezes mais chances de apresentar redução da SFCT do que um olho com ausência. (O.R. = 4,8). Além disso, um olho com AVM prévia tem 13,8 vezes

mais chance de apresentar redução da SFCT do que um olho sem .(O.R. = 13,8)

TABELA 9: Análise de fatores associados à redução da SFTC

Variável		Qui- quadrado			I.C. _{95%} p/
	β	(Wald)	P	O.R.	O.R.
Constante	-3,702	10,783	0,001	$\frac{3}{4}$	$\frac{3}{4}$
Sem Tratamento prévio com anti- VEGF	0,959	4,355	0,037	2,6	(1,1; 6,4)
Fluido SR	1,561	5,484	0,019	4,8	(1,3; 17,6)
AVM pré	2,621	5,682	0,017	13,8	(1,6; 118,7)

A tabela 10 mostra que um olho que apresentou redução da SFCT tem 2,9 vezes mais chance de apresentar melhora da AV após o tratamento do que um olho que não apresentou esta redução. Portanto, pode-se considerar a redução da SFCT como um fator de melhora da AV. (O.R. = 2,9)

TABELA 10: Análise de associação entre SFTC e melhora da AV

Variáveis	Melhora da AV				Geral	
	Sim		Não			
	N	%	N	%	n	%
Redução da SFCT						
Sim	29	78	8	22	37	100
Não	38	56	30	44	68	100
TOTAL	67	64	38	36	105	100
	p = 0,022					
	O.R. = 2,9 (1,1; 7,2)					

A tabela 11 demonstra que os olhos com presença de AVM prévia têm 3,2 vezes mais chances de apresentar melhora do volume macular total (VMT) após o tratamento do que olhos com ausência. (O.R. = 3,2)

TABELA 11: Análise entre variáveis independentes e melhora do VMT

Variável	Melhora do VMT				Gera l	p	O.R. (IC _{95%} O.R.)
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
AVM pré							
Presente	51	59,3	35	40,7	86	0,033	3,2 (1,1; 9,1)
Ausente	6	31,6	13	68,4	19		1
TOTAL	57	54,3	48	45,7	105		

“Melhora do VMT” → Sim (Pré > Pós) e Não (Pré ≤ Pós)

A tabela 12 mostra que a melhora do VMT está diretamente relacionada à melhora da EMC no corte de 10%. (p = 0,044)

TABELA 12: Análise de associação entre a EMC (corte 10%) e a melhora do VMT

	Melhora do VMT				Geral	
	Sim		Não		n	%
Melhora da EMC	N	%	n	%	n	%
Corte em 10%						
> 10%	35	63,6	20	36,4	55	100
≤ 10%	22	44	28	56	50	100
TOTAL	57	54,3	48	45,7	105	100
	p = 0,044					
	O.R. = 2,23 (1,02; 4,88)					

Para correlacionar a AV pré e pós-tratamento, foi realizada a correlação paramétrica de Pearson, conforme demonstra a tabela 13, em que há correlação estatisticamente significativa (p < 0,05) e direta (r > 0) entre estas variáveis. Isto é, quanto maior a medida inicial da AV, maior, proporcionalmente, é a medida final. A relação entre essas duas medidas foi relativamente significativa, pois 37,2% (R²) da medida final da AV pode ser explicada pela AV inicial.

TABELA 13: Análise de correlação entre AV pré (Logmar) e AV pós (Logmar)

AV pré x AV pós			
Análise realizada	n	R	p
Correlação de Pearson	106	0,61	< 0,001

A tabela 14 mostra que ao dividir os olhos estudados em 2 grupos de acordo com a AV prévia (AV pré $\leq 20/80$ e AV pré $> 20/80$), não há associação estatisticamente significativa ($p \geq 0,05$) entre a classificação da AV prévia e a melhora da AV. Dessa forma, pode-se afirmar que a proporção de olhos que apresentaram melhora da AV é semelhante entre os grupos de olhos com AV prévia menor ou igual a 20/80 e aqueles com AV prévia maior do que 20/80.

TABELA 14: Análise de associação entre a Classificação da AV pré (mediana) e a melhora da AV

Classificação da AV pré	Melhora da AV				Geral	
	Sim		Não		n	%
	N	%	N	%		
$\leq 20/80$	36	62	22	37,9	58	100
$> 20/80$	33	67	16	32,7	49	100
TOTAL	69	65	38	35,5	107	100

A tabela 15 demonstra a correlação entre as medidas de AV no pré e no pós-tratamento nos 69 olhos (64,5%) que obtiveram melhora funcional. Destes, 53 % tinham AV inicial $\leq 20/80$ e 47% $> 20/80$. Em geral, a AV média inicial foi 20/80 e a AV final, 20/50, havendo ganho de 2 linhas de visão ou 10 letras ETDRS.

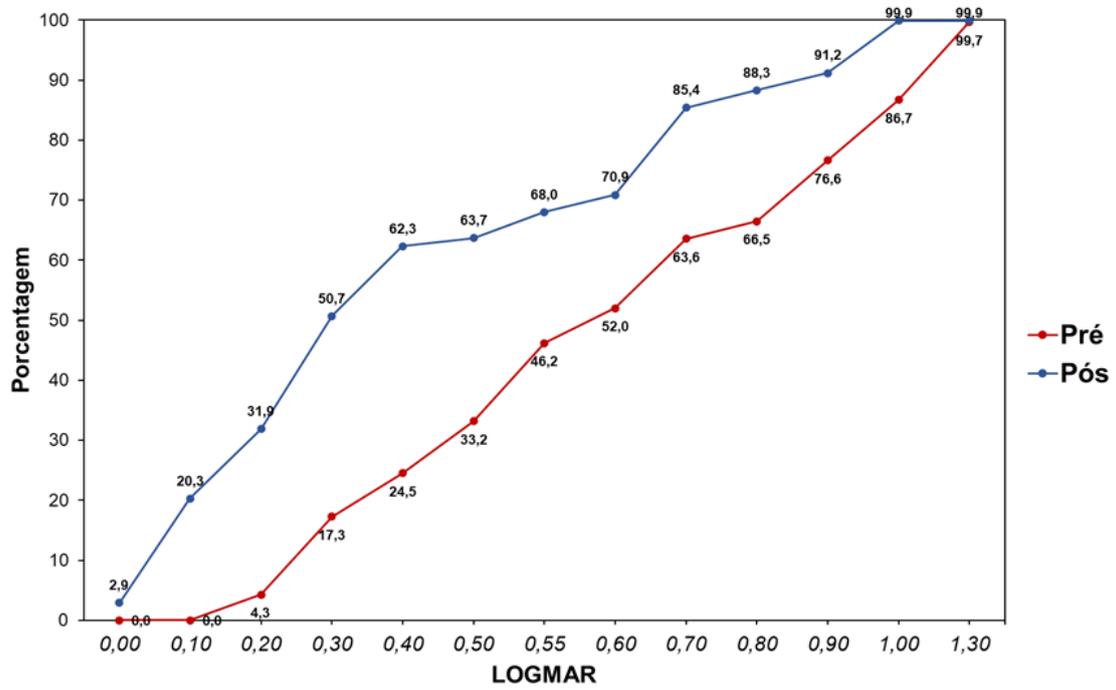
O gráfico 1 de dispersão mostra a comparação entre as medidas do pré e do pós-tratamento quanto ao percentual cumulativo dos 69 olhos com melhora da AV (em Logmar).

O gráfico 2 estabelece a correlação entre a AV pré e pós tratamento dos 107 olhos tratados, mostrando que houve uma relação positiva ($r > 0$) em que, aproximadamente, 40% dos olhos com melhor AV final ($R^2 = 37,2$) tem este resultado explicado pela AV inicial melhor que 20/8

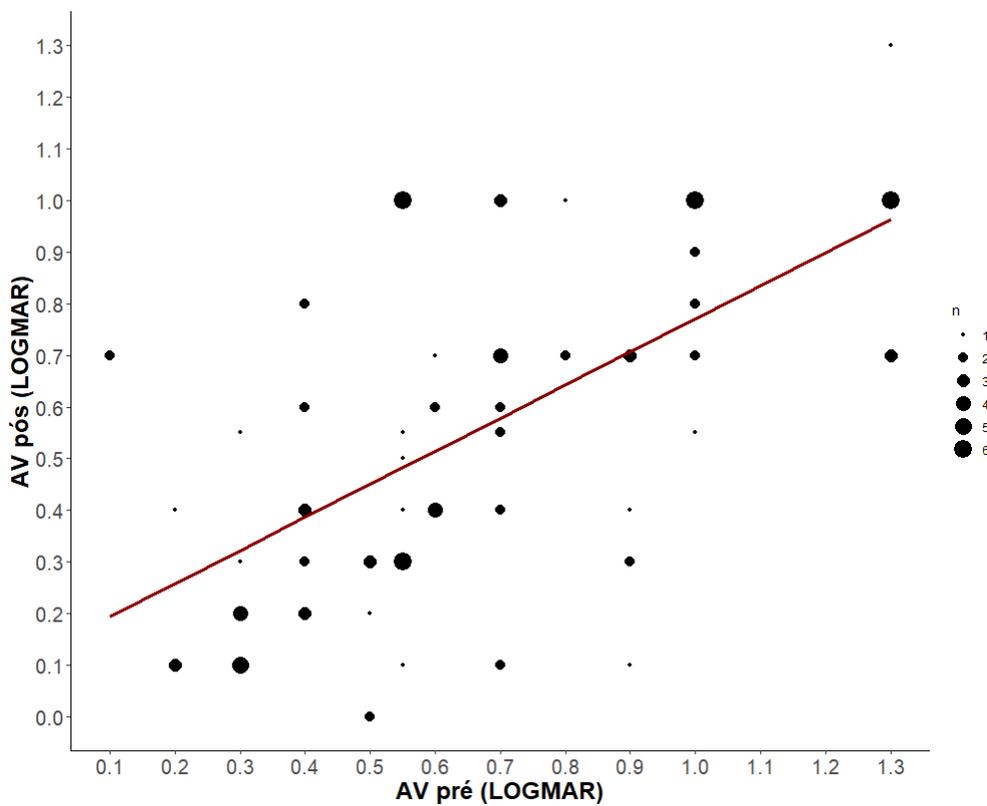
TABELA 15: Distribuição das medidas da AV (em Logmar) no pré e no pós-tratamento em relação olhos que apresentaram melhora na AV

LOGMAR	Pré-tratamento		Pós-tratamento	
	N	%	n	%
0	0	0	2	2,9
0,1	0	0	12	17,4
0,2	3	4,3	8	11,6
0,3	9	13	13	18,8
0,4	5	7,2	8	11,6
0,5	6	8,7	1	1,4
0,55	9	13	3	4,3
0,6	4	5,8	2	2,9
0,7	8	11,6	10	14,5
0,8	2	2,9	2	2,9
0,9	7	10,1	2	2,9
1	7	10,1	6	8,7
1,3	9	13	0	0
TOTAL	69	100	69	100

GRÁFICO 1: Comparação entre as medidas do pré e do pós-tratamento quanto ao percentual cumulativo dos olhos com melhora da AV (em Logmar)



BASE DE DADOS: 69 casos

GRÁFICO 2 : Análise de Correlação entre AV pré (Logmar) e AV pós (Logmar)

BASE DE DADOS: 106 casos (1 caso sem informação no pós)

NOTA: $r = 0,61$ ($R^2 = 37,2\%$) e $p < 0,050$

7. DISCUSSÃO

O edema macular diabético é uma importante causa de perda visual em todo o mundo. O número crescente da doença de base é alarmante e sinaliza tanto para as políticas de prevenção como para o diagnóstico e tratamento precoces, como demonstrado em diversos estudos em que a intervenção antecipada evita complicações da RD que podem levar a perda visual ^{4,26,27}.

A OCT é uma ferramenta que proporciona melhor estudo e compreensão do acometimento retiniano no diabetes, com a possibilidade de antever alterações que só seriam detectadas posteriormente à fundoscopia e ao exame de angiografia fluoresceínica, como já é descrito para diversas enfermidades vasculares da retina ^{51,52}.

A capacidade de prever quais biomarcadores presentes na OCT inicial do paciente é importante para indicar a terapia antiangiogênica em tempo hábil, sem que o paciente perca a oportunidade de tratamento e melhora da visão. E até mesmo, para contra indicar o tratamento, quando os biomarcadores apontarem para mau prognóstico, o que evitaria custos desnecessários, permitindo ao paciente a busca de novas possibilidades de tratamento, onerando menos o sistema público de saúde.

O presente estudo avaliou a resposta anatômica através da redução da EMC no corte de 10% e funcional, pela acuidade visual final (AV) dos olhos após o ciclo de 3 injeções intravítreas , num contexto de tempo curto de tratamento e numa realidade de pacientes acompanhados no SUS.

Foram estudados 107 olhos, de 78 pacientes, sendo que em 29 pacientes foram avaliados ambos os olhos. Nos demais 49 pacientes, o estudo envolveu apenas um olho, já que o olho contralateral não atendia aos critérios de inclusão: em 17 pacientes (34%) não havia edema macular medido pela OCT no olho contralateral; em 5 pacientes (10%) o olho contralateral tinha visão melhor que 20/25; em 4 (8%), visão pior que 20/400; os outros 23 pacientes (46%), apesar do edema macular em ambos os olhos, não fizeram o tratamento durante o tempo da coleta de dados deste estudo , por outros motivos, como : pendência para autorização do tratamento pelo SUS,

dificuldades em conseguir vaga para aplicação da injeção, falta de acesso à medicação, não aderência ao tratamento e evasão .

Analisando globalmente os resultados dos 107 olhos tratados com 3 injeções intravítreas, (dose de carregamento), 69 melhoraram a AV em duas ou mais linhas de visão ou 10 letras ETDRS (64,4 % da amostra). Destes, 53 % tinham AV inicial $\leq 20/80$ e 47% $> 20/80$. A AV média inicial foi 20/80 e a AV final foi 20/50, havendo ganho de 2 linhas de visão ou 10 letras ETDRS.

A amostra do estudo se mostrou bem distribuída quanto ao sexo (47,4% homens e 52,6% mulheres) e não houve diferenças estatísticas de resultados entre eles. Quanto ao tipo de diabetes mellitus, a resposta funcional ao tratamento apresentou três vezes mais chance de melhora em pacientes não insulíndependentes comparados aos insulíndependentes. É possível que esta melhor resposta possa ser explicada por um maior controle da glicemia nos primeiros e, portanto, menos exposição da retina aos efeitos da hiperglicemia prolongada, como por exemplo, aumento da concentração de VEGF e outros mediadores e desregulação da barreira hemato-retiniana externa, o que leva a exsudação e ao edema macular⁵³.

A idade também foi um fator relevante no estudo, pois se observou que, na amostra estudada, a redução de um ano na idade do paciente implicou em aumento de 5% nas chances de se obter uma melhora na AV. Estes dados estão alinhados com estudo publicado recentemente, em que foi demonstrada maior eficácia do aflibercepte em olhos de pacientes mais jovens (entre 40-50 anos).⁵⁴ A pior resposta nos olhos de pacientes com idade mais avançada deve-se provavelmente aos fatores de degeneração vítrea, espessamento da membrana limitante interna, alterações funcionais nas células retinianas e mudanças estruturais e funcionais do EPR inerentes ao envelhecimento que alteram a função da barreira hemato-ocular⁵⁴.

Em relação à classificação da retinopatia diabética, a amostra apresentou peculiaridades incomuns: foi em sua maioria do tipo proliferativa (66,35%). Nesta amostra, não houve significância estatística quanto ao resultado pós-tratamento entre os grupos proliferativa e não proliferativa

($p=0,6$). Este resultado é diferente do obtido com o Protocolo T, que refere pior resposta funcional em olhos com RDP.⁵⁵ É possível que isso se deva, entre outros fatores, ao tamanho da amostra, critérios mais amplos de inclusão, tempo de seguimento mais curto, além de diferenças no tipo de estudo (retrospectivo x prospectivo).

Foi avaliada também a realização de tratamento a laser retiniano prévio, sendo que 87,8% dos pacientes já haviam sido submetidos a este tratamento. Não houve diferença estatística significativa entre os pacientes tratados com laser e não tratados. Cabe ressaltar que o tipo de fotocoagulação a laser nos olhos não foi uniforme, alguns pacientes eram panfotocoagulados e outros haviam recebido apenas o laser focal. Desta forma, pelo fato da amostra não estabelecer um padrão uniforme para esta variável, não é possível avaliar o eventual efeito de tratamento prévio na resposta terapêutica aos anti-VEGF's. Estudos adicionais envolvendo olhos tratados previamente com laser de forma padronizada seriam necessários para esclarecer esta eventual correlação da resposta ao anti-VEGF de pacientes tratados com laser quando comparados com pacientes não tratados com a fotocoagulação.

Este estudo também avaliou as três medicações antiangiogênicas disponíveis na época do estudo no Brasil, bevacizumabe, ranibizumabe e aflibercepte. A melhora funcional foi observada em 69,4%, 63,6% e 40% respectivamente. Deve-se ressaltar que apenas 5 olhos (4,6%) receberam tratamento com aflibercepte, o que impede a comparação deste medicamento com os demais. A análise comparativa entre bevacizumabe e ranibizumabe mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre esses dois medicamentos ($p = 0,667$ e $0,813$, respectivamente). Estudo prospectivo (Protocolo T) envolvendo número significativamente maior de pacientes mostrou, após um período de seguimento de dois anos, que o aflibercepte proporcionou melhores resultados quando a AV era pior que 20/40 e resultados semelhantes entre as três medicações quando a AV era melhor que 20/40. Apesar da grande diferença nos resultados observados e a diferença no tamanho e natureza da amostra, próprias de um estudo retrospectivo de vida real, o presente estudo mostrou também resultados terapêuticos semelhantes entre bevacizumabe e ranibizumabe^{4,56}. Cabe esclarecer, que os pacientes que

receberam o aflibercepte conseguiram viabilizar o tratamento pelo SUS através da judicialização via Ministério Público, por isso, esta diferença de tamanho nas amostras.

Quanto aos pacientes que nunca haviam sido tratados e os tratados previamente com anti-VEGF, as taxas de melhora funcional foram semelhantes entre os grupos (65,9 % e 63%). Este dado não coincide com resultados de estudos já publicados, que demonstram maior sucesso no tratamento de pacientes que não haviam recebido previamente anti-VEGF. Esses estudos sugerem que o EMD crônico e refratário pode levar à fibrose sub-retiniana bem como às alterações na integridade do EPR ²⁶.

Em relação aos biomarcadores, os resultados mostram que na amostra estudada, olhos com medidas de focos hiperreflectivos intrarretinianos menor ou igual a 10 tiveram 2,9 vezes mais chances de sucesso no tratamento, do que um olho com valor maior que 10. Este dado está em linha com estudos que demonstraram que quanto maior a quantidade de focos hiperreflectivos, maior a atividade inflamatória a que a retina está submetida, uma vez que estes focos representam o extravasamento de lipoproteínas após a quebra da barreira hemato-retiniana interna. Por consequência, quanto mais focos hiperreflectivos, maior a inflamação do tecido retiniano e, portanto, pior será o prognóstico visual após o tratamento ^{38,40,41}.

Outro biomarcador estudado, o DRIL, demonstrou-se como fator de pior prognóstico visual, haja vista que os olhos com ausência de DRIL apresentaram quase três vezes mais chances de melhora da EMC do que olhos com a sua presença. Este dado é congruente com dados na literatura que avaliaram o DRIL como fator de mau prognóstico, e isto podem ser justificado pela perda da integridade das camadas internas da retina, que danificam as células ganglionares, responsáveis pela transmissão das sinapses na função visual ^{26,35}. Um recente estudo demonstrou o DRIL como sendo o primeiro a ser afetado no EMD por edema intracelular. Com a progressão da doença, as células de Muller tornam-se apoptóticas, inibindo também os processos de reparação tecidual. Este estudo encontrou também melhora estatisticamente significativa em olhos com DRIL após o implante de

dexametasona, provavelmente devido ao seu efeito anti-inflamatório sobre as células de Muller, que liberam substâncias citotóxicas responsáveis pelo recrutamento leucocitário, quebra da barreira hemato-retiniana, disfunção glial e morte da célula neuronal⁵⁷.

A presença de MER também foi um biomarcador que indicou mau prognóstico visual. Os resultados mostraram que olhos com ausência de MER pré-tratamento tem 14,3 vezes mais chances de apresentar melhora anatômica do que olhos com a presença de MER. Este dado está de acordo com alguns estudos que também referem pior prognóstico nos olhos com estas condições, pois a presença da MER causa alterações na estrutura retiniana, piorando o edema macular e até causando a sua tração, além de ser uma barreira para a penetração da medicação no tratamento do EMD⁵⁸. Alguns estudos também consideram que os olhos com EMD estão associados à elevada presença de anormalidades vítreo-retinianas tais como tração vítreo-retiniana, espessamento do córtex vítreo e membrana epirretiniana e essa prevalência está relacionada à severidade do EMD^{59,60}.

A presença de FSR também se mostrou como fator de mau prognóstico visual, pois foi demonstrado que olhos com ausência de FSR têm 5,3 vezes mais chance de apresentar melhora anatômica do que um olho com presença de FSR. Estes achados estão em linha com outros estudos que mostram que a presença do FSR está associada com pior AV final, principalmente quando o edema é extenso⁴². Este fenômeno ocorre devido ao excesso de fluido extravascular associado ao defeito de bomba do EPR, levando ao descolamento seroso da retina e à quebra da barreira hemato-retiniana, piorando a função visual. O papel do FSR na acuidade visual final e nos resultados anatômicos é ainda controverso. Alguns estudos mostram que a presença do FSR está associada com bons ganhos anatômicos e funcionais⁴³. Outros estudos demonstram ainda melhor prognóstico visual nos olhos com FSR tratados com implante de dexametasona do que anti-VEGF¹². São necessários mais estudos em longo prazo para compreender melhor a relação entre o FSR e os resultados visuais.

O comportamento da espessura coroidal subfoveal (SFCT) foi também objeto deste estudo, chegando-se à conclusão que, quando ocorre redução da SFCT pós-tratamento, há 2,9 vezes mais chances de se apresentar melhora da acuidade visual final. Observou-se que os olhos não tratados previamente, apresentaram maior redução da SFCT com 2,6 vezes mais chances de melhora do que um olho já tratado com antiangiogênicos. Isto pode ocorrer porque olhos nunca tratados estão menos suscetíveis aos efeitos do edema macular crônico, como a fibrose retiniana, do que olhos que já foram submetidos a tratamentos prévios ²⁶. Além disso, a redução deste biomarcador foi significativa na presença do FSR, sendo que, os olhos que apresentaram FSR antes do tratamento e redução da SFCT após o tratamento, apresentaram 4,8 vezes mais chance de melhora funcional. Estes achados refletem a condição do estado de inflamação coroidal afetando a barreira hemato-retiniana externa, que leva ao acúmulo de fluido subretiniano, o que sugere o papel da coróide na fisiopatologia do EMD ^{36,37}. Esta conclusão é concordante com a maioria dos autores que relataram decréscimo na espessura coroidal nos olhos tratados com EMD ³⁶ e DMRI⁶¹. No entanto, alguns estudos reportaram a inexistência de diferenças na espessura coroidal entre olhos com RD e grupo controle pós-tratamento ⁷, enquanto outros relataram significativo aumento de espessura coroidal ³⁷.

Outra variável de desfecho que foi objeto deste estudo foi o volume macular total (VMT), que representa a volume macular em mm³, isto é, quanto maior o VMT, maior o edema. Os resultados mostram que a redução do VMT relaciona-se diretamente com a redução da EMC e que os olhos com presença de AVM prévia têm 3,2 vezes mais chances de apresentar melhora do VMT após o tratamento do que olhos com ausência de AVM. Este dado é alinhado com recente estudo publicado, em que pacientes portadores de EMD com AVM tiveram maior potencial de melhora nos resultados visuais com terapia anti-VEGF. Isto pode ser explicado pela liberação da AVM, que ocorreu em 1/3 dos pacientes da amostra, sendo que a maioria destes apresentou uma diminuição na EMC ⁶².

Para analisar a correlação da AV pré e pós-tratamento, os olhos foram divididos em 2 grupos (AV pré \leq 20/80 e AV pré $>$ 20/80). Observou-se que quanto melhor a AV inicial, proporcionalmente, melhor foi a AV final. Esses achados estão de acordo com outros estudos, como o Protocolo T, em que a melhor AV final foi observada em pacientes que apresentavam melhor AV inicial.⁶³

Limitações do estudo: Este estudo apresenta algumas limitações: trata-se de um estudo retrospectivo, de vida real, incorporando todas as limitações inerentes a este tipo de estudo. A heterogeneidade da amostra com inclusão de pacientes com comorbidades, controle clínico sub-ótimo e dificuldades para o seguimento regular e padronizado dos pacientes, dificultam a análise mais definitiva de alguns fatores. Outra limitação foi o tamanho da amostra estudada ($n = 107$ olhos) e o total de 14 variáveis independentes. Em termos amostrais, o ideal é que se tivesse uma amostra de pelo menos 10 casos por variável independente para permitir uma adequada análise multivariada. Desta forma, o tamanho mínimo da amostra seria de 140 olhos. Outra limitação foi o tempo de seguimento relativamente curto, de apenas três meses, e dificuldades de acompanhamento dos pacientes inerentes ao Sistema Único de Saúde.

8. CONCLUSÕES

Este estudo de vida real permitiu concluir que, na amostra estudada de portadores de edema macular diabético, após o tratamento com anti-VEGF , em curto prazo, no SUS:

- A maioria dos olhos apresentou melhora de AV e EMC estatisticamente significativa após três injeções mensais de anti-VEGF.
- Os olhos de pacientes portadores de diabetes mellitus não insulíndependentes tiveram melhor resposta funcional ao tratamento com anti-VEGF comparados aos pacientes insulíndependentes.
- Pacientes mais jovens apresentaram melhor resposta funcional ao tratamento.
- A presença dos biomarcadores DRIL, MER, FSR e focos hiperreflectivos foi associada a pior prognóstico visual.
- Olhos que apresentaram redução da SFCT, após o tratamento com anti-VEGF, apresentaram melhor resposta funcional. Esses resultados foram mais pronunciados em casos em que havia FSR associado antes do tratamento.
- A redução do VMT e da EMC está relacionada à melhora da AV.
- Quanto melhor a AV inicial, melhor foi a AV final.
- O bevacizumabe e o ranibizumabe proporcionaram resposta anatômica e funcional semelhantes.

9. REFERÊNCIAS

1. Webber, S. International Diabetes Federation. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 102, (2013).
2. Mohamed, Q., Gillies, M. C. & Wong, T. Y. Management of Diabetic Retinopathy A Systematic Review. *JAMA* 298, 902–916 (2007).
3. Oliveira, J. E. P. de, Júnior, R. M. M. & Vencio, S. Diretrizes 2017-2018. (2018).at
<<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-s-sbd-2017-2018.pdf>>
4. John A Wells, Adam R Glassman, Allison R Ayala, Lee M Jampol, Lloyd Paul Aiello, Andrew N Antoszyk, Bambi Arnold-Bush, Carl W Baker, Neil M Bressler, David J Browning, Michael J Elman, Frederick L Ferris, Scott M Friedman, Michele Melia, Dante J Pieramici, R. W. B. & Expand, C. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N. Engl. J. Med.* 372, 1193–1203 (2015).
5. Schmidt-Erfurth, U. et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmol. J. Int. d’ophtalmologie. Int. J. Ophthalmol. Zeitschrift fur Augenheilkd.* 237, 185–222 (2017).
6. Browning, D. J., Stewart, M. W. & Lee, C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. *Indian J. Ophthalmol.* 66, (2018).
7. Vujosevic, S. et al. Diabetic macular edema with neuroretinal detachment: OCT and OCT-angiography biomarkers of treatment response to anti-VEGF and steroids. *Acta Diabetol.* 57, 287–296 (2020).
8. Markan, A. et al. Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Ther. Adv. Ophthalmol.* 12, 2515841420950513 (2020).
9. Saklayen, M. G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr.*

- Hypertens. Rep. 20, 12 (2018).
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro; 2014.
 11. Wong, T. Y. et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology* 125, 1608–1622 (2018).
 12. Iglicki, M. et al. DEXAMETHASONE IMPLANT FOR DIABETIC MACULAR EDEMA IN NAIVE COMPARED WITH REFRACTORY EYES: The International Retina Group Real-Life 24-Month Multicenter Study. The IRGREL-DEX Study. *RETINA* 39, (2019).
 13. Stefánsson, E. et al. Quantitative measurements of retinal edema by specific gravity determinations. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 28, 1281–1289 (1987).
 14. Weinberger, D., Fink-Cohen, S., Gatton, D. D., Priel, E. & Yassur, Y. Non-retinovascular leakage in diabetic maculopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 79, 728–731 (1995).
 15. Amin, R. H. et al. Vascular endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 38, 36–47 (1997).
 16. Miyamoto, K. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *Am. J. Pathol.* 156, 1733–1739 (2000).
 17. Funatsu, H., Noma, H., Mimura, T., Eguchi, S. & Hori, S. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 116, 73–79 (2009).
 18. Zeng, Y. et al. Comprehensive analysis of vitreous humor chemokines in type 2 diabetic patients with and without diabetic retinopathy. *Acta*

- Diabetol. 56, 797–805 (2019).
19. Miljanovic, B., Glynn, R. J., Nathan, D. M., Manson, J. E. & Schaumberg, D. A. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes* 53, 2883–2892 (2004).
 20. Jousseaume, A. M. et al. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am. J. Pathol.* 158, 147–152 (2001).
 21. Sander, B., Larsen, M., Moldow, B. & Lund-Andersen, H. Diabetic macular edema: passive and active transport of fluorescein through the blood-retina barrier. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42, 433–438 (2001).
 22. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch. Ophthalmol.* (Chicago, Ill. 1960) 103, 1796–1806 (1985).
 23. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019-2020.
<<http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf> >
 24. Kristinsson, J. K., Gottfredsdóttir, M. S. & Stefánsson, E. Retinal vessel dilatation and elongation precedes diabetic macular oedema. *Br. J. Ophthalmol.* 81, 274–278 (1997).
 25. Browning, D. J., McOwen, M. D., Bowen, R. M. J. & O'Marah, T. L. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 111, 712–715 (2004).
 26. Maturi, R. K. et al. Effect of Adding Dexamethasone to Continued Ranibizumab Treatment in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema: A DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 136, 29–38 (2018).
 27. Stolba, U. et al. Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 140, 295–301 (2005).

28. Waldstein, S. M. et al. Morphology and Visual Acuity in Aflibercept and Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the VIEW Trials. *Ophthalmology* 123, 1521–1529 (2016).
29. Jampol, L. M., Glassman, A. R. & Bressler, N. M. Comparative Effectiveness Trial for Diabetic Macular Edema: Three Comparisons for the Price of 1 Study From the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *JAMA Ophthalmol.* 133, 983–984 (2015).
30. Tsang, S. H. & Sharma, T. Optical Coherence Tomography. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1085, 11–13 (2018).
31. Podoleanu, A. G. Optical coherence tomography. *J. Microsc.* 247, 209–219 (2012).
32. Kang, S. W., Park, C. Y. & Ham, D.-I. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 137, 313–322 (2004).
33. Lee, J. & Rosen, R. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 16, 123 (2016).
34. Kaiser PK, Do DV. Ranibizumab for the treatment of neovascular AMD. *Int J Clin Pract.* 2007 Mar;61(3):501-9.
35. Byeon, S. H. et al. New insights into the pathoanatomy of diabetic macular edema: angiographic patterns and optical coherence tomography. *Retina* 32, 1087–1099 (2012).
36. Nagaoka, T. et al. Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. *Br. J. Ophthalmol.* 88, 1060–1063 (2004).
37. Campos, A., Campos, E. J., Martins, J., Ambrósio, A. F. & Silva, R. Viewing the choroid: where we stand, challenges and contradictions in diabetic retinopathy and diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol.* 95, 446–459 (2017).
38. Uji, A. et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina,

- status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 153, 710–7, 717.e1 (2012).
39. Kim, E. J. et al. Treatment of Diabetic Macular Edema. *Curr. Diab. Rep.* 19, 68 (2019).Ercalik, N. Y. et al.
 40. Kim, K. T., Kim, D. Y. & Chae, J. B. Association between Hyperreflective Foci on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography and Early Recurrence of Diabetic Macular Edema after Intravitreal Dexamethasone Implantation. *J. Ophthalmol.* 2019, 3459164 (2019).
 41. Ota, M. et al. Optical coherence tomographic evaluation of foveal hard exudates in patients with diabetic maculopathy accompanying macular detachment. *Ophthalmology* 117, 1996–2002 (2010).
 42. Ohashi, H., Oh, H., Nishiwaki, H., Nonaka, A. & Takagi, H. Delayed absorption of macular edema accompanying serous retinal detachment after grid laser treatment in patients with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 111, 2050–2056 (2004).
 43. Turgut, B., Gul, F. C., Ilhan, N., Demir, T. & Celiker, U. Comparison of serum glycosylated hemoglobin levels in patients with diabetic cystoid macular edema with and without serous macular detachment. *Indian J. Ophthalmol.* 58, 381–384 (2010).
 44. Mitchell, P. et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118, 615–625 (2011).
 45. Shukla, D. Re: Sophie et al.: Predictors of functional and anatomic outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab (*Ophthalmology* 2015;122:1395-401). *Ophthalmology* 123, e11–e12 (2016).
 46. Mitchell, P. et al. Evaluating the Impact of Intravitreal Aflibercept on Diabetic Retinopathy Progression in the VIVID-DME and VISTA-DME Studies. *Ophthalmol. Retin.* 2, 988–996 (2018).

47. Akbar Khan, I., Mohamed, M. D., Mann, S. S., Hysi, P. G. & Laidlaw, D. A. Prevalence of vitreomacular interface abnormalities on spectral domain optical coherence tomography of patients undergoing macular photocoagulation for centre involving diabetic macular oedema. *Br. J. Ophthalmol.* 99, 1078–1081 (2015).
48. Cheung, N. et al. Prevalence and risk factors for epiretinal membrane: the Singapore Epidemiology of Eye Disease study. *Br. J. Ophthalmol.* 101, 371–376 (2017).
49. Yoon, D., Rusu, I. & Barbazetto, I. Reduced effect of anti-vascular endothelial growth factor agents on diabetics with vitreomacular interface abnormalities. *Int. Ophthalmol.* 34, 817–823 (2014).
50. Influence of the epiretinal membrane on ranibizumab therapy outcomes in patients with diabetic macular edema. *Arq. Bras. Oftalmol.* 79, 373–375 (2016).
51. Garcia, J. M. B. de B. et al. Diabetic Macular Ischemia Diagnosis: Comparison between Optical Coherence Tomography Angiography and Fluorescein Angiography. *J. Ophthalmol.* 2016, 3989310 (2016).
52. Nagiel, A., Sadda, S. & Sarraf, D. A Promising Future for Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmol.* 133, (2015).
53. Hwang, T. S. et al. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY FEATURES OF DIABETIC RETINOPATHY. *Retina* 35, 2371–2376 (2015).
54. Ozsaygılı, C. et al. THE EFFECT OF AGE ON AFLIBERCEPT (EYLEA) RESPONSE IN DIABETIC MACULAR EDEMA. *Retina* 40, 1038–1043 (2020).
55. Gross, J. G. et al. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314, 2137–2146 (2015).
56. Heier, J. S. et al. Comparison of Aflibercept, Bevacizumab, and

- Ranibizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema: Extrapolation of Data to Clinical Practice. *JAMA Ophthalmol.* 134, 95–99 (2016).
57. Zur, D. et al. Disorganization of retinal inner layers as a biomarker in patients with diabetic macular oedema treated with dexamethasone implant. *Acta Ophthalmol.* 98, e217–e223 (2020).
58. Chang, C.-K., Cheng, C.-K. & Peng, C.-H. The incidence and risk factors for the development of vitreomacular interface abnormality in diabetic macular edema treated with intravitreal injection of anti-VEGF. *Eye* 31, 762–770 (2017).
59. Ghazi, N. G., Ciralsky, J. B., Shah, S. M., Campochiaro, P. A. & Haller, J. A. Optical Coherence Tomography Findings in Persistent Diabetic Macular Edema: The Vitreomacular Interface. *Am. J. Ophthalmol.* 144, 747-754.e2 (2007).
60. Ivastinovic, D. et al. Correction to: Vitrectomy for diabetic macular edema and the relevance of external limiting membrane (*BMC Ophthalmology*, (2021), 21, 1, (334), 10.1186/s12886-021-02095-y). *BMC Ophthalmol.* 21, 12886 (2021).
61. Kanadani, T. C. M., Veloso, C. E. & Nehemy, M. B. Subfoveal Choroidal Thickness in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. *Ophthalmology.* 240, 200–207 (2018).
62. Veloso CE, Brocchi DN, Singh RP, Nehemy MB. Vitreomacular interface after anti-VEGF injections in diabetic macular edema. *Int J Retina Vitreous.* 2021 Mar 19;7(1):23.
63. Glassman AR, Wells JA 3rd, Josic K, et al. Five-Year Outcomes after Initial Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema (Protocol T Extension Study). *Ophthalmology.* ;127(9):1201-1210 (2020).

10. TERMO DE COMPROMISSO

Termo de compromisso do pesquisador responsável em cumprir os termos da Resolução 196/96 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde.

Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares para a realização da pesquisa intitulada "Relação entre os marcadores da OCT e a resposta ao tratamento da terapia antiangiogênica intravítrea no edema macular diabético". Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.

Belo Horizonte, 15 de maio de 2019.

Carolina de Castro Barbosa Melo

(Médica, Fellow em retina no IOCM)

10.1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO: "Relação entre os marcadores da tomografia de coerência óptica e a resposta ao tratamento com a terapia antiangiogênica intravítrea no edema macular diabético" **PESQUISADOR RESPONSÁVEL/INSTITUIÇÃO:** Carolina de Castro Barbosa Melo/ FELUMA

JUSTIFICATIVA, OBJETIVOS, PROCEDIMENTOS, BENEFÍCIOS DO ESTUDO:

A retinopatia diabética é uma importante complicação do diabetes mellitus, sendo portanto, um problema de saúde pública. O tratamento preconizado para essa complicação é a terapia antiaangiogênica, (uma injeção de um medicamento dentro do olho) cujos resultados são quantificados pelo exame de Tomografia dos olhos. O objetivo da pesquisa é investigar a possível relação algumas características desse exame que predizem a resposta ao tratamento, evitando assim, custos e complicações de uma terapia ineficaz. O estudo não apresenta riscos, uma vez que não é intervencionista, pois serão avaliados exames antes e após o tratamento. Além disso, todos os dados e resultados obtidos no estudo serão mantidos em sigilo, sendo usados apenas para a pesquisa em questão, sendo que não serão mencionados os nomes dos pacientes. O voluntário terá total liberdade de expor suas dúvidas antes, durante e após a realização do trabalho através dos contatos fornecidos no item "forma de acompanhamento e assistência". Nenhum paciente que tenha as condições necessárias para a pesquisa será obrigado a participar dela, sendo que esta decisão caberá unicamente ao paciente, podendo este aceitar ou não e poderá abandonar o estudo a qualquer momento. Caso aceite participar da pesquisa, o paciente deverá assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA:

Os voluntários receberão toda a assistência durante a pesquisa e poderão a qualquer momento de dúvida recorrer aos contatos:

Pesquisadora responsável: Carolina de Castro Barbosa Melo. Endereço profissional: Instituto de Olhos Ciências Médicas. Rua Pouso Alegre, 407, Bairro Floresta, Belo Horizonte, MG. CEP: . Belo Horizonte – MG – Brasil. Telefone: 31-986750179 Email: carolcastromed@yahoo.com.br

Contato do comite de ética: [colocar]

ESCLARECIMENTOS E DIREITOS:

Em qualquer momento o voluntário poderá obter esclarecimento sobre todos os procedimentos utilizados na pesquisa e nas formas de divulgação dos resultados. Tem também a liberdade e o direito de recusar sua participação ou retirar seu consentimento em qualquer fase do estudo, sem prejuízo do atendimento usual fornecido pelos pesquisadores.

Os riscos da pesquisa são aqueles relacionados ao procedimento de aplicação da injeção, que já faz parte do seu tratamento. Os seus olhos são anestesiados, são utilizados antibióticos antes e depois e sua visão é monitorada, bem com a pressão do olho e outros exames de rotina são realizados.

Como benefício, você terá a oportunidade de fazer o tratamento completo com os medicamentos mais adequados para o seu caso e ajudará os outros pacientes portadores de retinopatia diabética a serem melhor tratados de acordo com a resposta individual.

CONFIDENCIALIDADE E AVALIAÇÃO DOS REGISTROS:

Os dados coletados serão mantidos em total sigilo, guardados com o pesquisador responsável, e, dessa forma, será garantida a completa privacidade dos participantes por tempo indeterminado, tanto pelo pesquisador quanto para a instituição onde será realizado. Os resultados do estudo serão analisados em tabelas e gráficos, e divulgados em palestras e conferências, periódicos científicos ou outra forma de divulgação que repasse os conhecimentos para a sociedade e autoridades normativas em saúde nacionais ou internacionais, de acordo com as normas e leis legais regulatórias de proteção nacional e internacional.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO:

Eu _____,
 portador da carteira de identidade nº _____ expedida pelo
 órgão _____, por me considerar devidamente informado(a) e esclarecido(a)
 sobre o conteúdo deste termo e do estudo a ser desenvolvido, livremente
 expresse meu consentimento para inclusão, como sujeito do estudo. Fui
 informado que meu número de registro no estudo é _____ e recebi
 cópia desse documento por mim assinado.

_____/_____/_____

Assinatura do participante ou

Data

Eu _____,
 portador da carteira de identidade nº _____ expedida
 pelo órgão _____, responsável legal por
 _____, portador da carteira de
 identidade nº _____ expedida pelo órgão _____,
 por me considerar devidamente informado(a) sobre o conteúdo deste termo e
 do estudo a ser desenvolvido, livremente expresse meu consentimento para
 inclusão, como sujeito do estudo. Fui informado que meu número de registro no
 estudo é _____ e recebi cópia desse documento por mim
 assinado.

_____/_____/_____

Assinatura representante responsável

Data

Atesto que expliquei de modo completo e cuidadosamente a natureza e
 o objetivo da pesquisa, os possíveis riscos e benefícios da participação no
 mesmo, junto ao participante e/ou seu representante autorizado. Acredito que o

participante e/ou seu representante recebeu todas as informações necessárias, que foram fornecidas em uma linguagem adequada e compreensível e que ele/ela compreendeu essa explicação.

_____/_____/_____
Assinatura do pesquisador

Data

OBS: Todas folhas deverão ser rubricadas pelo participante/representante responsável e pelo pesquisador

11. DECLARAÇÃO DE CONFIDENCIALIDADE E AVALIAÇÃO DOS REGISTROS

Declaro que as identidades dos voluntários, que participarem do trabalho intitulado “Relação entre os marcadores da tomografia de coerência óptica e a resposta ao tratamento com a terapia antiangiogênica intravítrea no edema macular diabético” serão mantidas em total sigilo por tempo indeterminado, tanto pelo executor quanto pela instituição onde será realizado. Os resultados da avaliação utilizados no estudo serão analisados e alocados em tabelas e gráficos, e divulgados em palestras, conferências, periódico científico ou outra forma de divulgação que propicie ou repasse os conhecimentos para a sociedade e autoridades normativas em saúde nacionais ou internacionais, de acordo com as normas e leis legais regulatórias de proteção nacional e internacional.

Carolina de Castro Barbosa Melo

Pesquisador Responsável

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DE MINAS GERAIS -
FCM-MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Relação entre os marcadores da tomografia de coerência óptica e a resposta ao tratamento com a terapia antiangiogênica intravítrea no edema macular diabético

Pesquisador: CAROLINA DE CASTRO BARBOSA MELO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 25521419.4.0000.5134

Instituição Proponente: FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.945.947

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de coorte longitudinal e prospectivo que será realizado no Instituto de Olhos Ciências Médicas localizado na Rua Pouso Alegre, 407, Bairro Floresta, na cidade de Belo Horizonte que atende exclusivamente pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). O período do estudo será entre agosto de 2019 e agosto de 2020. Serão sujeitos deste estudo pacientes de ambos os sexos, acima de 18 anos, portadores de retinopatia diabética, com edema macular. Somente serão incluídos os pacientes que assinarem um termo de consentimento livre e esclarecido (anexo), conforme Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. A coleta de dados se iniciará mediante a autorização pelo Comitê de Ética

em Pesquisa da FELUMA. Será realizada pelas médicas do IOCM, participantes dessa pesquisa, mediante a coleta de exames de OCT em prontuários dos pacientes que serão submetidos à terapia intravítrea. A coleta será nos dias das aplicações e também nos ambulatórios no departamento de retina. Os dados coletados serão: idade, sexo, tempo de doença, acuidade visual, tratamentos oftalmológicos anteriores e alterações nas camadas retinianas no exame de OCT. Posteriormente, serão comparados os marcadores da OCT com o resultado da terapia intravítrea. Os dados coletados serão mantidos em total sigilo, guardados em um arquivo com o pesquisador responsável, e, dessa forma, será garantida a completa privacidade dos participantes por tempo indeterminado, tanto pelo

Endereço: Alameda Ezequiel Dias N° 275

Bairro: Santa Efigênia

CEP: 30.130-110

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3248-7100

E-mail: cep@feluma.org.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DE MINAS GERAIS -
FCM-MG



Continuação do Parecer: 3.945.947

pesquisador quanto para a instituição onde será realizado. Os critérios de interrupção e suspensão da pesquisa são: interrupção da continuidade do tratamento, efeitos colaterais que contraindiquem a continuidade do tratamento e a impossibilidade de atingir a amostra pré-estabelecida no tempo determinado.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Determinar quais são os marcadores no exame de OCT que possam prever o sucesso da TAIV no EMD.

Objetivo Secundário:

Comparar a eficácia entre os diferentes medicamentos (ranibizumabe, bevacizumabe, aflibercept) e correlacionar com os marcadores do OCT.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Este estudo envolve riscos ao paciente por se tratar de estudo intervencionista, a saber:• quebra do sigilo e anonimato dos dados coletados• não melhora ou piora da acuidade visual final após o procedimento proposto• complicações per e pós-operatórias que poderão exigir novas intervenções cirúrgicas destes pacientes• perda total da visão por complicações per e/ou pós-operatórias• perda do globo ocular por complicações per e/ou pósoperatórias. Os seguintes esforços serão realizados para minimizar os riscos acima citados:• esclarecimento ao paciente por forma oral e escrita (TCLE)• realização de exames e cirurgia em ambiente controlado da instituição (IOCM)• realização do procedimento cirúrgico por cirurgião experiente conhecedor da técnica empregada (médico oftalmologista fellow do departamento de Retina participante da pesquisa)• pós-operatórios rotineiros e extras caso necessário. • telefone de contato para os pacientes e familiares em caso de urgência

Benefícios:

A partir da identificação dos marcadores acima analisados, pode-se identificar quais pacientes estariam mais indicados à TAIV individualizada, escolhendo o tratamento mais benéfico para cada paciente

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os dados obtidos pelo estudo "Relação entre os marcadores da tomografia de coerência óptica e a

Endereço: Alameda Ezequiel Dias N° 275

Bairro: Santa Efigênia

CEP: 30.130-110

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3248-7100

E-mail: ccp@feluma.org.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DE MINAS GERAIS -
FCM-MG



Continuação do Parecer: 3.945.947

resposta ao tratamento com a terapia antiangiogênica intravítrea no edema macular diabético" serão analisados através de levantamento, cálculo, apresentação e interpretação de modo sucessivo e lógico. Será realizado um levantamento qualitativo e quantitativo dos dados coletados pelo questionário e posteriormente estabelecido uma relação com os marcadores da OCT. Os resultados do estudo serão analisados em tabelas e gráficos, e divulgados em palestras e conferências, periódicos científicos ou outra forma de divulgação que repasse os conhecimentos para a sociedade e autoridades normativas em saúde nacionais ou internacionais, de acordo com as normas e leis legais regulatórias de proteção nacional e internacional. Para completar a análise dos dados, a interpretação será realizada baseada no referencial teórico de modo a possibilitar uma compreensão mais ampla e generalizável do objetivo da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Pendências respondidas na integralidade

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1411386.pdf	27/03/2020 16:39:46		Aceito
Outros	Carta_resposta_03_2020.docx	27/03/2020 16:38:52	Senice Alvarenga Rodrigues Silva	Aceito
Outros	FormularioDEencaminhamento.docx	08/11/2019 20:45:50	Senice Alvarenga Rodrigues Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	taivTERMOdeCONSENTIMENTOlivreEesclarecido.docx	26/10/2019 12:05:19	CAROLINA DE CASTRO BARBOSA MELO	Aceito
Projeto Detalhado	projetoTAIV.docx	26/10/2019	CAROLINA DE	Aceito

Endereço: Alameda Ezequiel Dias Nº 275

Bairro: Santa Eligênia

CEP: 30.130-110

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3248-7100

E-mail: cep@feluma.org.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DE MINAS GERAIS -
FCM-MG



Continuação do Parecer: 3.945.947

/ Brochura Investigador	projetoTAIV.docx	11:56:22	CASTRO BARBOSA MELO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoDEcompromissoPARAuscEMdadosEarquivo.pdf	23/10/2019 12:25:53	Senice Alvarenga Rodrigues Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoDEResponsabilidadeEcompromisso.pdf	23/10/2019 12:25:41	Senice Alvarenga Rodrigues Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaoinstituicao.pdf	23/10/2019 12:20:56	Senice Alvarenga Rodrigues Silva	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	23/10/2019 12:20:12	Senice Alvarenga Rodrigues Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 31 de Março de 2020

Assinado por:
Leila Santos
(Coordenador(a))

Endereço: Alameda Ezequiel Dias N° 275

Bairro: Santa Efigênia

CEP: 30.130-110

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3248-7100

E-mail: cep@feluma.org.br