

**UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

ANDREIA DO CEU AFONSO REIS

**INJEÇÃO INTRAVÍTREA DE CETOROLACO DE TROMETAMINA EM
PACIENTES COM EDEMA MACULAR DIABÉTICO REFRACTÁRIO À
FOTOCOAGULAÇÃO RETINIANA**

**NITERÓI
2009**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ANDREIA DO CEU AFONSO REIS

**INJEÇÃO INTRAVITREA DE CETOROLACO DE TROMETAMINA EM
PACIENTES COM EDEMA MACULAR DIABÉTICO REFRACTÁRIO À
FOTOCOAGULAÇÃO RETINIANA**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas da
Universidade Federal Fluminense, para
obtenção de Grau de Mestre. Área de
Concentração: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. RAUL NUNES GALVARRO VIANNA
Co-orientador: Prof. Dr. GILBERTO PEREZ CARDOSO

NITEROI
2009

R375 **Reis, Andréia do Céu Afonso**

Injeção intravítrea de ceterolaco de trometamina em pacientes com edema macular diabético refratário à fotocoagulação retiniana / Andréia do Céu Afonso Reis. – Niterói: [s.n.], 2009.

68 f.:il., 30 cm.

Dissertação(Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal Fluminense, 2009.

1. Retinopatia diabética. 2. Edema macular-Diabetes mellitus. 3. Ceterolaco de trometamina. I. Título.

CDD 616.462

ANDREIA DO CEU AFONSO REIS

INJEÇÃO INTRAVÍTREA DE CETOROLACO DE TROMETAMINA EM PACIENTES
COM EDEMA MACULAR DIABÉTICO REFRACTÁRIO À FOTOCOAGULAÇÃO
RETINIANA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
graduação em Ciências Médicas da Universidade
Federal Fluminense para obtenção do Grau de
Mestre. Área de Concentração: Ciências Médicas.

Aprovada em novembro de 2009.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. MARCELO PALIS VENTURA
UFF

Prof. Dr. ADERBAL DE ALBUQUERQUE ALVES JUNIOR
HSE/RJ

Prof. Dr. MAURÍCIO BASTOS PEREIRA
SDO/RJ

Prof. Dr. EDUARDO DE FRANÇA DASMACENO
UFRJ

Prof. Dr. GUILHERME HERZOG NETO
UFF

Niterói
2009

Aos meus pais João e Ilda, pelos arraigados conceitos de educação e moral que me inculcaram.

Ao meu esposo Ricardo, pelo equilíbrio e carinho sempre presentes em nosso convívio.

Ao meu filho Felipe, estímulo maior para continuar a caminhada.

AGRADECIMENTOS

A minha amada família que sempre esteve disposta a me dar todo o apoio de que precisei. Especialmente, ao meu esposo Ricardo que sempre me incentivou a continuar este trabalho me ajudando a enfrentar as barreiras e pela paciência e carinho que teve por mim.

Ao Prof. Dr. Raul Nunes Galvarro Vianna, professor adjunto da disciplina de Oftalmologia da Universidade Federal Fluminense, por toda orientação, apoio, amizade, tempo dispensado e que não se limitaram a consecução deste trabalho, mas que se fortaleceram por toda uma convivência que começou ainda na especialização e me engrandeceu e desenvolveu como pessoa e profissional. Muito obrigado por ser sempre acessível, pelo carinho e por acreditar em mim.

A todos os professores do Curso de Mestrado em Ciências médicas pelas contribuições que objetivaram melhorar este trabalho, também pelas experiências de vida que somaram mais que qualquer ajuda acadêmica.

Aos colegas e funcionários do Serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário Antonio Pedro, da Universidade Federal Fluminense, pelo convívio harmonioso e produtivo.

RESUMO

OBJETIVO: avaliar o efeito em curto prazo da injeção intravítrea de cetorolaco de trometamina (500µg/0.1ml) em pacientes com edema macular diabético refratário à fotocoagulação retiniana.

METODO: estudo prospectivo. Foram selecionados 20 pacientes com edema macular diabético refratário à fotocoagulação retiniana em ambos os olhos e apresentando acuidade visual (ETDRS) entre 20/50 e 20/200. Foram injetados em um olho de cada paciente, pela via intravítrea, 500 µg em 0,1 ml de cetorolaco de trometamina, sem conservante. O olho contralateral serviu de controle. Exames oftalmológicos, que incluíram a acuidade visual (ETDRS) com melhor correção, a aferição da pressão intraocular e a tomografia de coerência óptica, foram realizados em três etapas: antes da aplicação, após 1 semana e, posteriormente após 1 mês do tratamento.

RESULTADOS: houve diferença estatisticamente significativa na acuidade visual (ETDRS) ao longo do tempo, havendo uma melhora na visão do olho tratado ($p = 0,039$) quando comparado com o olho contralateral. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na avaliação da pressão intraocular ($p = 0,99$), espessura foveal ($p = 0,86$) e volume macular total ($p = 0,23$) no decorrer do período.

CONCLUSÃO: pacientes com edema macular diabético refratário à fotocoagulação apresentaram melhora da acuidade visual ao longo de 1 mês com diferença estatisticamente significativa quando comparados com o olho controle. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na pressão intraocular, espessura foveolar e volume macular total entre os olhos tratados e os olhos controle.

Palavras-chave: edema macular diabético, cetorolaco de trometamina, retinopatia diabética, injeção intravítrea, anti-inflamatório intravítreo.

ABSTRACT

PURPOSE: to evaluate the effect of a single dose of intravitreal injection of ketorolac tromethamine (500 µg/0.1 ml) in patients with diabetic macular edema refractory to retinal photocoagulation.

METHODS: prospective study. We selected 20 patients with bilateral diabetic macular edema and ETDRS best-corrected visual acuity between 20/50 and 20/200. We excluded patients who had other ocular disease or previous eye surgery. Preservative-free ketorolac tromethamine was injected intravitreally (500 µg/0.1 ml) in 20 eyes; contralateral eyes served as controls. Ophthalmic examinations included ETDRS best-corrected visual acuity, measurement of intraocular pressure and optical coherence tomography. The examinations were performed preoperatively, 1 week and 1 month postoperatively.

RESULTS: a statistically significant increase in visual acuity over time in the treated eye compared with the contralateral eye was observed ($p = 0.039$). There were no statistically significant differences in the assessment of intraocular pressure ($p = 0.99$), foveal thickness ($p = 0.86$) and macular volume ($p = 0.23$) during the period.

CONCLUSION: patients with diabetic macular edema refractory to photocoagulation showed improvement in visual acuity over one month time with a statistically significant difference when compared with the control eye. There were no statistically significant differences in intraocular pressure, foveolar thickness and macular volume between the treated and control eyes.

Keywords: diabetic macular edema, ketorolac tromethamine, diabetic retinopathy, intravitreal injection, antiinflammatory drugs.

LISTAS DE TABELAS

1. Análise das variáveis pré-tratamento segundo o olho.

2.1 Análise longitudinal da AV por olho

2.2 Análise longitudinal da PIO (mmHg) por olho

2.3. Análise longitudinal da EF (μ) por olho

2.4. Análise longitudinal da VMT (mm^3) por olho

LISTAS DE QUADROS

1. Classificação da Retinopatia Diabética pelo ETDRS.
2. ANOVA para medidas repetidas com um fator (logaritmo das variáveis).

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA – Associação Americana de Diabetes

AF – Acetato de Fluocinolona

AGE – Produtos finais da Glicação Avançada

ANOVA – Análise de Variância

AT – Acetato de Triancinolona

AV – Acuidade Visual

BIREME – Biblioteca Latino- Americana e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde

BHR – Barreira Hematoretiniana

CT – Ceterolaco de Trometamina

COX – Ciclooxigenase

DCCT – *The Diabetic Control and Complications Trial Research Group*

DM – Diabetes Mellitus

DRS – *Diabetic Retinopathy Study Research Group*

EBID – Estudo Brasileiro sobre a Incidência do Diabetes

EF – Espessura Foveal

EMCS – Edema Macular Clinicamente Significativo

EMD – Edema Macular Diabético

EPR – Epitélio Pigmentar da Retina

et al – e outros

ETDRS – Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study

EUA – Estados Unidos da America do Norte

GDNF – Fator neurotrópico de células gliais

ICAM – 1 – Molécula de adesão intercelular 1

IRMAS – Anormalidades Microvasculares Intraretinianas

LILACS – Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde

MEDLINE – Medical Literature Analysis and Retrieval System-on-line

MLE – Membrana Limitante Externa

MLI – Membrana Limitante Interna

NEI – *National Eye Institute*

NF – kB – Fator nuclear Kappa B

OCT – Tomografia de Coerência Óptica

PIO – Pressão Intraocular

PKC – Proteína quinase C

RAGE – Receptor

RD – Retinopatia Diabética

RDP – Retinopatia Diabética Proliferativa

RDNP – Retinopatia Diabética Não Proliferativa

TNF – Fator de Necrose Tumoral

UKPDS – *UK Prospective Diabetes Study Group*

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

VMT – Volume Macular Total

µg – Micrograma

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	5
2.1 Anatomia da Retina e Microcirculação.....	8
2.2 Classificação da Retinopatia Diabética pelo ETDRS.....	11
2.3 Edema Macular Diabético.....	11
2.4 Epidemiologia do Edema Macular Diabético.....	13
2.5 Patogênese do Edema Macular Diabético.....	14
2.6 Diagnóstico do Edema Macular Diabético.....	18
2.6.1 Angiografia Fluoresceínica.....	18
2.6.2 Tomografia de Coerência Óptica.....	19
2.7 Tratamento do Edema Macular Diabético.....	20
2.7.1 Fotocoagulação a laser.....	20
2.7.2 Corticosteróides peri e intra-oculares.....	22
2.7.2.1 Acetato de triancinolona.....	22
2.7.2.2 Dexametasona.....	23
2.7.2.3 Acetato de fluocinolona.....	24
2.7.3 Inibidores do VEGF.....	25
2.7.3.1 Bevacizumab.....	25
2.7.3.2 Ranibizumab.....	26
2.7.4 Antiinflamatórios não esteróides.....	26
2.7.5 Vitrectomia.....	26

3 OBJETIVOS.....	28
3.1 Objetivos gerais.....	29
3.2 Objetivos específicos.....	29
4 METODOLOGIA.....	30
4.1 Pacientes.....	31
4.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	31
4.3 Protocolo.....	32
4.4 O levantamento da literatura.....	33
4.5 A análise estatística.....	33
5 RESULTADOS.....	34
6 DISCUSSÃO.....	37
7 CONCLUSÕES.....	41
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
9 ANEXOS.....	49

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma doença caracterizada por secreção anormal de insulina, níveis de glicose sanguínea elevados e complicações em vários órgãos, incluindo nefropatia e retinopatia (SHERWIN *et al*, 2000). No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, a prevalência de DM na população de 30 a 69 anos de idade é de 7,6% (EDIB, 1987). Considerando-se todas as faixas etárias estima-se que, em nosso país, existam 5 milhões de diabéticos, dos quais metade desconhece o diagnóstico (EDIB,1987). A prevalência mundial, para todos os grupos etários, deve chegar a 4,4% da população em 2030 e o aumento irá continuar mesmo se os níveis de prevalência da obesidade se mantiverem constantes (FURLANI *et al*, 2007).

A retinopatia diabética (RD) é a mais grave complicação ocular do DM e é uma importante causa de cegueira em indivíduos entre os 20 e 74 anos de idade (KAHN & HILLER, 1994; BRECHNER *et al*, 1993).

O edema macular diabético (EMD) tem uma prevalência de 13,9% a 25,4% dos diabéticos tanto o tipo 1 quanto o tipo 2 e é a principal causa de baixa visual nos pacientes diabéticos (KLEIN *et al*,1995). A sua patogênese é complexa e multifatorial e ocorre principalmente como resultado de uma ruptura da barreira hematoretiniana a qual conduz a um maior acúmulo de fluidos no interior da camada intraretiniana da mácula (BHAGAT *et al*, 2009). Os detalhes específicos da patogêneses do edema macular diabético ainda não são bem esclarecidos (JOUSSEN, 2007).

O tratamento do EMD consiste em medidas cirúrgicas e clínicas. A fotocoagulação a laser é o tratamento convencional e inicial no tratamento do edema macular clinicamente significativo (EMCS) e reduz o risco de perda da acuidade visual (AV) moderada (definido como perda de 15 ou mais letras) em aproximadamente 50% após 3 anos do início do tratamento em pacientes com EMD focal (DCCT 1993; DRS 1978; ETDRS 1991; UKPDS 1998). Porém, este tratamento tem resultados limitados para o EMD difuso (ETDRS 1985).

Aproximadamente 70% dos olhos com EMD e submetidos à terapêutica retiniana obtêm AV estável, 15 % mostram melhora e 15% subsequentemente se deterioram (KANSKI, 2003).

O processo inflamatório faz parte da patogênese do EMD, desta forma, os corticosteroides perioculares e intraoculares são utilizados na sua terapia. Acetato de triancinolona (AT), dexametasona e acetado de fluocinolona (AF) tem demonstrado bons resultados na redução do EMD. Contudo, a alta incidência de efeitos adversos, que são comuns aos três, limita seus usos.

A principal complicação do AT é o aumento da pressão intraocular (PIO) podendo resultar em um glaucoma secundário de ângulo aberto, muitas vezes severo e de difícil tratamento. Esse aumento da pressão ocorre em aproximadamente 40% dos pacientes dentro de 3 meses após o tratamento. A segunda complicação mais importante é a formação de catarata que pode ocorrer em 50% dos olhos dentro de um ano. Outras complicações também são relatadas como: endoftalmites, pseudoendoftalmites (devido à migração de cristais de acetato de triancinolona para dentro da câmara anterior), descolamento de retina e hemorragia vítrea. Em resumo, a eficácia da terapia com triancinolona e a segurança na utilização em casos onde se faz necessário repetir aplicações para o tratamento do EMD ainda estão sendo estabelecida (FURLANI *et al*, 2007).

Recentemente, medicamentos inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) têm emergido como uma nova abordagem no tratamento de complicações da RD. Apesar do estudo em RD estar em fase III, essa terapia já esta sendo usada na prática clínica. Entretanto, este procedimento invasivo está associado a sérias complicações, como endoftalmites e descolamento de retina, os quais requerem do paciente tratamentos mais complexos. Embora administrado dentro do vítreo, o medicamento anti-VEGF poderia passar para a circulação sistêmica, o que pode potencialmente resultar em hipertensão, proteinúria,

aumento da ocorrência de eventos cardiovasculares e insuficiência de cicatrização. Por este motivo, estudos para avaliar não só a eficácia, mas também a sistemática dos efeitos adversos dessas drogas em uma população de alto risco, como diabéticos, são necessárias, e ainda estão sendo realizadas.(SIMÓ & HERNÁNDEZ, 2008).

Além disso, as drogas inibidoras do VEGF ainda tem um alto custo, o que também dificulta a sua utilização para uma população de baixa renda.

Considerando as evidências que mostram que a inibição da ciclo-oxigenase e derivados da prostaglandinas podem reduzir o metabolismo e as anormalidades histológicas da RD (FURLANI *et al*, 2007), os anti-inflamatórios não esteroides estão sendo estudados para atuar coadjuvante no tratamento do edema macular diabético. MARGALIT *et al* em 2006 publicaram que não houve retinotoxicidade na administração do cetorolaco de trometamina (CT) em coelhos na dosagem de 500 µg. WAFAPOOR & McCLUSKEY em 2006 demonstraram que houve redução da espessura retiniana e melhora significativa da AV em pacientes com EMD e EM por outras patologias, como oclusão de veia central da retina após a administração intravítrea de CT nas dosagens que variaram entre 60 a 900 µg e não apresentando retinotoxicidade.

O CT 0,5% é registrado, para uso tópico, no Ministério da Saúde sob o número MS 1.0147.0046.003.4 (marca registrada da Syntex Inc. EUA) e comercializado com o nome de Acular ® Sem Conservante – flaconetes, pela Allergan. O anti-inflamatório não esteroide não é catarogênico e não causa aumento da PIO. (MARGALIT *et al*, 2006).

Diante desta possibilidade, decidimos estudar prospectivamente os efeitos da injeção intravítrea de CT na AV e na espessura retiniana em pacientes com EMD refratário à fotocoagulação a laser.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.0 INTRODUÇÃO: ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS DO DM E DA RD

Estima-se que a população mundial com DM deva passar de 171 milhões em 2000 para 366 milhões em 2030 (FURLANI *et al*, 2007).

Existem dois tipos de DM: o tipo I, também chamado diabete juvenil ou insulino-dependente, geralmente desenvolve-se de forma repentina antes dos 20 anos de idade. Esta doença é desencadeada pela destruição das células beta, secretoras de insulina nas ilhotas de Langerhans do pâncreas. Esta destruição é provavelmente de natureza autoimune, mediada por linfócitos T citotóxicos. Os níveis de insulina plasmática destes pacientes costumam ser baixos e os mesmos não tem sobrepeso. Esta doença é controlada com uso diário de insulina injetável e dieta. O tipo II geralmente aparece de forma insidiosa após os 40 anos quando o corpo não produz insulina suficiente ou as células do corpo não reconhecem a insulina. Apesar das ilhotas de Langerhans estarem intactas, a secreção de insulina fica comprometida assim como a capacidade de absorção periférica deste hormônio. Esta doença parece ser causada por um defeito no transporte das moléculas de glicose no citoplasma das células das ilhotas. Os receptores de glicose também estão reduzidos em número. A maioria dos pacientes com DM tipo II são bem controlados com hipoglicemiantes orais e dieta. Estes pacientes, frequentemente tem sobrepeso, costumam melhorar com a perda de peso (STUDHOLME, 2008).

O DM tipo II representa 95% de todos os casos, afetando 8% da população com idade entre 20 anos ou mais. No que diz respeito à população com 60 anos ou mais, 18,6% são afetadas com DM (FURLANI *et al*, 2007).

As complicações da DM são similares nos dois tipos e incluem:

- Doenças do coração
- Hipertensão
- Hipercolesterolemia

- Doença renal
- Neuropatia diabética
- Complicações em pés e pele
- Gastroparesias
- Depressão
- Complicações oculares como:
 - Glaucoma
 - Catarata
 - Retinopatia
 - Descolamento de retina
 - Cegueira

Pessoas com DM têm risco aumentado de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (NEI, 2006).

No caso da RD, a duração do DM é o fator de risco mais importante. Em pacientes com DM diagnosticada antes da idade de 30 anos, a incidência de RD após 10 anos é 50% e após 30 anos, 90%. A RD raramente se desenvolve antes de 5 anos do início da doença ou antes da puberdade, mas cerca de 5% dos diabéticos tipo 2 tem retinopatia diabética na manifestação da diabetes (KANSKI, 2003).

A hipertensão, se mal controlada, está associada à piora da RD e desenvolvimento de retinopatia diabética proliferativa (RDP) tanto no DM tipo I quanto no tipo II. A nefropatia, está associada a piora da RD. Ao contrário, o tratamento da doença renal (como por exemplo, transplante renal) pode estar associado à melhora da retinopatia e a uma melhor resposta à fotocoagulação (KANSKI, 2003).

A hiperglicemia é o principal fator de risco para o desenvolvimento da RD. Isso leva a um aumento nos níveis de glicose intracelular, formação de radicais livres (stress oxidativo) e ativação da proteína quinase C. Hiperglicemia crônica também leva a formação dos produtos finais avançados da glicolização (AGEs) os quais podem ser a instigação para o evento da RD e maculopatia. O acúmulo de AGEs no vítreo e interface vitreoretiniana estão associados a injúria neurovascular visto na RD (BHAGAT *et al*, 2009).

2.1 ANATOMIA DA RETINA E MICROCIRCULAÇÃO

Classicamente, sob a luz da microscopia óptica, a retina é composta por 10 camadas: membrana limitante interna (MLI), camada de fibras nervosas, camada de células ganglionares, plexiforme interna, nuclear interna, plexiforme externa, os fotorreceptores (nuclear externa, segmento interno e o externo) e epitélio pigmentado da retina (EPR) (HEEGAND,1997; SCHRODER *et al*, 1990). A camada dos fotorreceptores é composta de células chamadas cones e bastonetes. Essas células estão próximas à superfície externa da retina e a luz, para atingi-la, deve atravessar toda a cavidade vítrea e a retina interna. Após a fotorrecepção, o sinal é conduzido para as células bipolares, (camada nuclear interna), que transmitem os sinais para a camada de células ganglionares, cujos axônios se agrupam na superfície interna da retina para formar o nervo óptico. A camada mais externa da retina é o EPR, o qual está em íntimo contato com os segmentos externos dos fotorreceptores (SCHRODER *et al* 1990). O suporte metabólico para a retina interna vem da rede vascular arteríola/capilares e pós-capilar, que atravessa a camada ganglionar e se estende até a camada plexiforme externa (HEEGAND, 1997; SCHRODER *et al*, 1990).

A retina também possui colunas de sustentação, compostas pelas células gliais (ou fibras de Müller), que sustentam o metabolismo dos neurônios da retina. O suporte para a

retina externa é dado por difusão através dos vasos da coroide que estão adjacentes ao EPR. Juntos, os vasos da retina e o EPR formam a barreira hematoretiniana (BHR), uma forte barreira contra macromoléculas, fazendo da retina neural um tecido imunologicamente privilegiado e propiciando mecanismo para controlar fluxo de fluidos e metabólitos (HEEGAND, 1997; SCHRODER *et al*, 1990).

O termo microcirculação é normalmente empregado para o fluxo sanguíneo que ocorre em vasos menores que 300 micrômetros (μm), vasos com diâmetro até 37,5 vezes maior que o da hemácia ($8\mu\text{m}$) (SCHRODER *et al*, 1990). Os capilares são tubos cilíndricos, revestidos por endotélio (uma camada íntima que confere força transvascular), não circundados por músculo liso e somente com um mínimo de tecido conectivo. Os capilares são revestidos por uma membrana basal que ancora suas células endoteliais à matriz intersticial adjacente. O endotélio dos capilares é rodeado, em intervalos irregulares, por células murais chamadas pericito ou células de Rouget. Há controvérsias se os pericitos exercem papel regulador no fluxo sanguíneo dos capilares, pós-capilares e vênulas, mas a presença de actina, miosina e tropomiosina sugerem capacidade contrátil. O que ocorre nos capilares retinianos dos diabéticos é a perda desses pericitos, tornando-os vasos acelulares ou fantasmas (IMESCH *et al*, 1997; HIRSCHI *et al*, 1997), fato este que parece permitir o processo angiogênico (HIRSCHI *et al*, 1997).

Os vasos da retina de humanos e animais são caracterizados por células endoteliais contínuas, não fenestradas, com junções intercelulares impermeáveis, que se apresentam para formar a BHR. A interação entre as células endoteliais forma a barreira que permite ao tecido, assim como ao endotélio capilar e ao EPR, criarem condições para um tecido com integridade funcional. A junção intercelular representa um pequeno poro (9 a 11nm) que é responsável pelas trocas transcapilares de água e outras moléculas hidrofílicas menores que 15\AA . Podemos encontrar três tipos de junções intercelulares que fazem essa mediação no endotélio: as

junções ou zonas de oclusão (*tight junctions*), as zonas de adesão e as junções *gap*. Entre as células endoteliais dos vasos da retina existem apenas zonas de oclusão entremeadas com desmossomos.

No DM, encontramos com frequência a ruptura destas junções, principalmente das junções de oclusão (IMESCH *et al*,1997; ISHIBASHI, 1993). A ruptura destas junções, a chamada quebra da BHR, é considerada a marca da RD e caracteriza a base de complicações como, EM (HIRSCHI *et al*, 1997; ISHIBASHI, 1993; POLAK *et al*, 1997). Nos capilares retinianos dos pacientes com DM, sob a luz da microscopia eletrônica, podemos observar:

- a) inúmeros capilares com as junções interendoteliais abertas;
- b) aumento na vacuolização citoplasmática (aumento do transporte vesicular);
- c) pericitos com alterações degenerativas e;

d) espessamento da membrana (lâmina) basal do capilar, um fenômeno que ocorre precocemente no DM e que é muito reproduzido em estudos experimentais (POLAK *et al*, 1997). Este espessamento, cuja causa ainda é desconhecida (POLAK *et al*,1997), altera a função celular e/ou a difusão de oxigênio e reduz o contato entre os pericitos e a célula endotelial, contribuindo para as alterações vasculares dos diabéticos.

Ocasionalmente, podemos também observar nos vasos da retina um afilamento focal do citoplasma, formando fenestras. Tanto os capilares quanto as vênulas podem apresentar fenestras cujo diâmetro pode variar entre 50 e 60nm. As fenestras são normalmente fechadas por um fino diafragma que pode ser simples ou duplo. O tecido na região dos vasos fenestrados encontra-se usualmente atrófico. Os vasos retinianos de indivíduos normais apresentam conexões intercelulares compactas e não contêm células endoteliais fenestradas (IMESCH *et al*, 1997; ISHIBASHI, 1993).

2.2 CLASSIFICAÇÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA PELO EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY (ETDRS)

A RD é clinicamente dividida em dois estágios principais, RD não-proliferativa (RDNP), e RD proliferativa (RDP).

A RDNP (QUADRO 1, A-D) é caracterizada por alterações intrarretinianas associadas ao aumento da permeabilidade capilar e à oclusão vascular que pode ou não ocorrer nesta fase. É encontrado, portanto, nesta fase, microaneurismas, edema macular e exudatos duros (extravasamento de lipoproteínas). Este nível deve ser esperado em quase todos os pacientes com aproximadamente 25 anos de DM e, em muitos casos, pode não haver evolução significativa (BOSCO *et al*, 2005).

A progressão da RDNP está associada à presença de extensas áreas de isquemia capilar caracterizada pelas manchas algodonosas (redução do fluxo axoplasmático das células da camada de fibras nervosas); veias tortuosas e dilatadas, em formato de contas; hemorragias na superfície da retina (hemorragia em chama de vela) e pelas anormalidades microvasculares intrarretinianas (IRMAS - *shunts* artério-venosos associados a áreas de exclusão capilar) (IMESCH *et al*, 1997;CHANG,1994). Estamos diante do estágio mais avançado da forma não-proliferativa, a qual podemos chamar de pré-proliferativa. Em resposta a essa intensa isquemia, ocorre a liberação de substâncias vasoativas, principalmente dos fatores de crescimento que estimulam o surgimento de neovasos (NATHAN, 1993). Quando a neovascularização aparece na interface vítrea da retina, a retinopatia é considerada então estágio proliferativo, a chamada RDP (QUADRO 1, E-F). A neovascularização origina-se usualmente no disco óptico e/ou nas grandes veias da retina, podendo estender-se para o vítreo. Esse é um estágio bastante grave, pois o rompimento dos vasos neoformados pode causar sangramentos maciços na cavidade vítrea e/ou no espaço pré-retiniano, resultando no

aparecimento de sintomas visuais como os "pontos flutuantes" ou "teias de aranha" no campo visual e/ou a perda da visão se não tratados a tempo (IMESCH *et al*, 1997).

2.3 EDEMA MACULAR DIABÉTICO

O ETDRS define EMD como aumento da espessura da retina ou presença de exudatos duros dentro de 1 disco de diâmetro do centro da mácula.

Para caracterizar a severidade do EMD e propôr o tratamento, utiliza-se o termo edema macular clinicamente significativo (EMCS) que pode ter uma das condições presentes e descritas no quadro 1, III (BHAGAT *et al*,2009).

O EMCS também pode ser classificado como difuso ou focal, dependendo do padrão de vazamento visto na angiografia fluoresceínica. Porém, o vazamento identificado na angiografia fluoresceínica não significa necessariamente edema na retina, pois o edema extracelular exige que a taxa de penetração do fluido exceda a taxa de clearance (BHAGAT, 2009).

O edema focal se caracteriza por discretos pontos de hiperfluorescência provenientes de vazamento de microaneurismas e comumente esses vazamentos são circunscritos por exudatos duros (ETDRS, 1987).

No edema difuso, áreas de vazamento difuso são vistas provenientes das dilatações do leito capilar retiniano ou de microvascularizações intrarretinianos anormais (IRMA) (ETDRS, 1987).

2.4 EPIDEMIOLOGIA DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO

Klein *et al* (2005) observaram a incidência do EMD e relataram que, em pacientes diagnosticados com DM antes da idade de 30 anos, o aparecimento de EMD, após o período de 10 anos, foi de 20,1% e, em pacientes diagnosticados depois dos 30 anos de idade, a incidência foi de 39,3%. O estudo apresentado pelo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) demonstrou que 27% dos pacientes com DM desenvolvem EMD dentro de 9 anos de duração da doença (GROUP TDCACTR, 1995).

A tendência a desenvolver EMD mais cedo é maior nos pacientes que iniciaram a DM em idade mais avançada, com prevalência de 3 a 8% após 3 anos de doença, comparados aos pacientes que iniciaram a patologia mais jovens, a prevalência é de 0,5% com mais de 10 anos de duração (KLEIN,1995).

Diversos estudos têm investigado o efeito de condições concomitantes como aumento da pressão diastólica sanguínea, aumento do nível de lipídios, microalbuminúria e neuropatia diabética na incidência do EMD. O aumento da pressão diastólica e níveis anormais de lipídios no sangue estão associados ao risco aumentado de desenvolver EMD. Microalbuminúria e neuropatia diabética não tiveram correlação significativa no aumento do risco de aparecimento do EM (KLEIN, 1995).

Desta forma, é recomendado que todos os pacientes com DM devam controlar a glicemia, lipídios e a pressão arterial.

2.5 PATOGÊNESE DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO

A causa mais importante para o desenvolvimento do edema macular diabético é a quebra da barreira hematoretiniana (BHR) (BHAGAT *et al*, 2009).

A BHR se divide em dois grandes componentes: a barreira interna que é responsável pelo bloqueio de macromoléculas e células circulantes dentro dos vasos saudáveis para o espaço extracelular (JOUSSEN *et al*, 2007). É formada por aderências juncionais das células endoteliais da parede dos vasos da retina e células gliais diferenciadas como células de Muller e astrócitos mantendo um ambiente de baixa permeabilidade. A barreira externa é formada pelo EPR, por uma firme aderência de guirlandas de barras terminais no ápice de suas células e também incluem zonas de oclusão com desmossomos proeminentes (BHAGAT *et al*, 2009).

A BHR separa a retina neurosensorial do seu componente vascular. O movimento de fluidos através desta barreira se dá pela forma passiva (bidirecional) e ativa pelo transporte direto da retina para a coriocapilar através da bomba do EPR (JOUSSEN *et al*, 2007)

Teoricamente, o edema se desenvolve quando o fluido que entra na retina neurosensorial excede sua saída resultando no acúmulo de fluido nas camadas intraretinianas da macula (JOUSSEN *et al*, 2007).

Muitos estudos têm demonstrado que a quebra da BHR interna e a perda das células endoteliais dos vasos retinianos são o sítio inicial de vazamento que acarreta o aparecimento precoce do EMD, entretanto, a BHR externa também possui um papel relevante. Tso e colaboradores em 1980, usando a fluorofotometria do vítreo em estudos com ratos diabéticos, demonstraram que a quebra da BHR é uma das lesões funcionais mais precoces na RD (BHAGAT *et al*, 2009).

A fisiopatologia da quebra da BHR é complexa revelando seu caráter multifatorial. É causada por alterações na adesão das células endoteliais, perda dos pericitos e células

endoteliais, leucocitose, dilatação dos vasos retinianos, regulação do transporte vesicular, aumento da permeabilidade da superfície do endotélio vascular retiniano, ativação de receptores de AGEs, inativação de fatores neurotróficos de células glias (GDNF), dilatação de veias da retina e tração vítrea retiniana (BHAGAT *et al*, 2009).

Histologicamente, as alterações mais precoces da retinopatia são o espessamento da membrana basal, mudança morfológica nas células endoteliais e a redução do número de pericitos (MOTTA *et al*, 2008).

Pericitos são células mesoteliais que envolvem as células do endotélio capilar e vênulas (MOTTA *et al*, 2008). A redução do número de pericitos na RD favorece a dilatação dos capilares onde aqueles estão ausentes, sendo este o provável mecanismo de formação dos microaneurismas e quebra da BHR (BHAGAT *et al*, 2009). Os eventos que favorecem a apoptose seletiva dos pericitos ainda não foram esclarecidos, mas sugerem que estejam relacionados a adesão leucocitária nos vasos e o acúmulo de AGEs (MOTTA *et al*, 2008).

Apesar do DM não ser considerado tradicionalmente como uma doença inflamatória, um aumento no número de leucócitos é visto nos vasos da retina. Esse aumento pode ser o ponto inicial para a apoptose das células endoteliais e dos pericitos, oclusão vascular e consequentemente não perfusão e liberação de citocinas que aumentam a permeabilidade vascular (BHAGAT *et al*, 2009).

A interação entre leucócitos e as células endoteliais é mediada principalmente pela molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1). A correlação dos leucócitos com o aumento de ICAM-1 foi demonstrado em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina. O bloqueio do ICAM-1 por anticorpos monoclonais previne a adesão leucocitária e mantém a BHR isto significa que a regulação do ICAM-1 pode ser um ponto importante no desencadeamento da RD (BHAGAT *et al*, 2009).

A hiperglicemia crônica leva à formação e ao acúmulo de AGEs que podem ter um papel importante na microvasculopatia diabética (JOUSSEN *et al*, 2007). As moléculas de glicose ligam-se ao grupamento épsilon-amino dos resíduos de lisina nas proteínas e estas se entrecruzam (reação de Amadori) formando os produtos finais avançados da glicolisação (proteínas AGE).

O AGE ativam a ICAM-1 nas células endoteliais possibilitando o aumento dos níveis de transcrição de diversos fatores, como o fator nuclear kappa B (NF-kB) (JOUSSEN *et al*, 2001).

O NF-kB é um fator de transcrição importante na regulação de vários genes envolvidos na inflamação, proliferação e apoptose (KEIN, 2007).

A ciclo-oxigenase 2 (COX 2) é regulada em parte pelo NF-kB. Em retinas de animais diabéticos têm se reportado uma indução de COX 2 bem como o aumento da produção de prostaglandinas. (KEIN, 2007).

AYALASAMAYAJULA e colaboradores em 2003 relataram que a inibição de COX 2, inibe a produção de prostaglandinas e VEGF, o aumento da permeabilidade vascular e a leucostase.

AGEs são achados no vítreo especialmente na interface vitreoretiniana do córtex do vítreo posterior e na MLI. Esses receptores dos AGEs aderem as células de Müller na MLI e MLE. Recentes estudos sugerem que AGE podem causar alterações estruturais da hialoide posterior que reforça a adesão vitreoretiniana entre a hialoide posterior e a MLI (BHAGAT *et al* 2009).

Além disso, AGE estimulam as células interleucinas 1 e produção de fator de necrose tumoral (TNF), aumento da ligação cruzada do colágeno tipo IV na parede do vaso da membrana basal, prejudica a síntese de fibronectina e laminina e causa stress oxidativo. Esses

processos podem contribuir para a patogênese do edema macular diabético (BHAGAT *et al* 2009).

Fatores vasoativos (como o VEGF, a proteína quinase C, heparina, angiotensina II) e alterações bioquímicas podem ser ativados pela hiperglicemia crônica e influenciar no desenvolvimento da RD. A hipóxia e a perda de capilares levam a um aumento na regulação de VEGF e, conseqüentemente, aumento da permeabilidade vascular. Especialmente a VEGF 165, é um fator importante na formação do EMD. O VEGF é produzido pelas células de EPR, células ganglionares, células de Müller, periócitos, células endoteliais, glias, neurônios e células do músculo liso (BHAGAT *et al* 2009).

O VEGF modifica as junções das células endoteliais, induzindo a fosforilação das proteínas juncionais ocludinas e zona de oclusão 1 o qual leva a fenestração da membrana endotelial e, conseqüentemente, aumento da permeabilidade vascular (BOSCO *et al*, 2005).

Outras citocinas como o fator de crescimento insulina-like 1 (IGF1), interleucina-6 e proteína quinase C-beta também promovem uma expressão no VEGF e quebra da BHR (BHAGAT *et al* 2009).

Outros fatores vasoativos (angiotensina II, matriz metaloproteinases, fator derivado do epitélio pigmentar, fator de crescimento derivado plaquetário, fator de crescimento de fibroblasto) também estão sendo estudados e parecem ter relação com o aumento da permeabilidade vascular e, conseqüentemente, quebra da BHR e EM.

A interface vitreoretiniana também é estudada e parece ter seu papel na patogênese do EMD, pois este pode estar exarcebado pela persistência da tração vitreomacular por um vítreo cortical residual após o descolamento do vítreo posterior com espessamento da hialoide posterior aderidos ou não a MLI. Outra hipótese seria que a manutenção da hiperglicemia pode levar a reações bioquímicas que fariam a liquefação e desestabilização do vítreo. Essa desestabilização do vítreo central com a persistência da aderência do córtex do vítreo

posterior na retina poderia fazer trações na macula contribuindo para o edema (BHAGAT *et al* 2009).

2.6 DIAGNÓSTICO DO EDEMA MACULAR

O tradicional método para avaliação de doenças maculares como o exame biomicroscópico de fundo, oftalmoscopia direta e indireta e a fotografia de fundo são pouco sensíveis para determinar pequenas mudanças na espessura retiniana (BROWN; SOLOMON *et al*, 2004). Desta forma, é utilizada uma tecnologia mais específica para determinar essas alterações e auxiliar num diagnóstico mais precoce.

2.6.1 Angiografia Fluoresceínica

É um método sensível para detectar o tipo de vazamento na retina, porém não é fundamental para o diagnóstico de edema macular dito clinicamente significativo. O vazamento não significa necessariamente que existe EM ou espessamento da retina (KANG; PARK; HAM, 2004). É importante ressaltar que a angiografia fluoresceínica não é necessária para o diagnóstico do chamado EMCS, isto é, determinadas formas de apresentação de edema retiniano que têm indicação de tratamento com laser.

É realizado injetando-se fluoresceína sódica 10% na veia e esta, após aproximadamente 8 a 12 segundos da injeção, atinge o olho e preenche artérias e, logo depois, as veias da retina (KANSKI, 2003).

Kang e colaboradores, em 2004, caracterizaram o vazamento no EMD em três diferentes tipos:

- Vazamento focal: áreas de vazamento focais bem definidas provenientes de microaneurisma e capilares dilatados.
- Vazamento difuso: vazamentos extensos e difusos vindos de IRMA e leito capilar.
- Vazamento cistoide difuso: quando o fluido se acumula na camada plexiforme externa da retina por entre as fibras de Henle, há formação de espaços pseudocísticos com aspecto petaloide ou em rosácea, denominando-se edema cistoide da mácula.

É importante ressaltar que a angiografia fluoresceínica não é utilizada para o diagnóstico do chamado EMCS, isto é, determinadas formas de apresentação de edema retiniano que têm indicação de tratamento com laser.

2.6.2 Tomografia de Coerência Óptica

A tomografia de coerência óptica (OCT) é um exame de alta resolução, não-invasivo e de não-contato, que usa luz com comprimento de onda próximo ao infravermelho, para produzir imagens seccionais da retina, em sentido sagital. Fornece imagem quantitativa e qualitativa da retina, assemelhando-se a um corte histológico e que permite avaliar a espessura retiniana e a camada de fibras nervosas (SCHANDIG apud MOTTA, 2008).

O OCT faz a análise entre a luz refletida das diferentes profundidades retinianas e as transforma em imagens com escala de cores falsas, de acordo com a maior ou menor refletividade de cada estrutura (SCHANDIG apud MOTTA, 2008).

O OCT demonstra uma superioridade em relação à angiografia fluoresceínica na detecção precoce do EMD e na sua análise quantitativa do espessamento retiniano. Além disso, a sua realização é bem mais confortável e tolerável para o paciente em comparação com a angiografia fluoresceínica (BHAGAT *et al*, 2009).

Ele pode revelar três mudanças básicas estruturais na retina neurosensorial: alargamento isolado e difuso das camadas externas da retina, formação de espaços cistoides intrarretinianos e a presença de líquido sub-retiniano (BHAGAT *et al*, 2009). Admite-se como ponto de corte da espessura retiniana, medido pelo OCT, o valor de 180mm para a espessura foveal. Este dado determinaria a presença ou ausência do EMD, podendo ser útil para detecção precoce do EM (93% de sensibilidade e 75% de especificidade), indicando a necessidade de acompanhamento mais rigoroso desses pacientes (BROWNING, *et al*, 2004).

Outra contribuição do OCT é a possibilidade de avaliação da profundidade dos exsudatos duros, que em geral encontram-se no interstício da retina. A presença de exsudatos no espaço sub-retiniano está associada a mau prognóstico visual. (BROWNING, *et al*, 2004).

2.7 TRATAMENTO DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO

2.7.1 Fotocoagulação a laser

A fotocoagulação a laser é o tratamento convencional e inicial no tratamento do EMCS (FRASER-BELL, *et al*, 2008).

O ETDRS (1991) demonstrou que o laser focal no EMCS reduz o risco de perda da AV moderada (definido como perda de 15 ou mais letras) em aproximadamente 50% após 3 anos do início do tratamento.

Aproximadamente 70% dos olhos obtém AV estável, 15 % mostram melhora e 15% subsequentemente se deterioram, tornando o tratamento basicamente profilático (KANSKI, 2003).

O mecanismo específico pelo qual o edema é reduzido ainda não é bem esclarecido mas supõem-se que seja o resultado direto da trombose (laser de argônio) causada da absorção de luz pela hemoglobina ou ainda uma trombose indireta (laser de iodo) onde o calor é conduzido para fora do EPR. Outra hipótese seria que o atraso no fechamento dos capilares causados pela destruição do EPR, aumentaria a oxigenação no interior da retina o que induz a vasoconstrição arterial ou pela liberação de fatores antiangiogênicos como o fator derivado do EPR.

A técnica para o tratamento focal envolve aplicação de queimaduras do laser aos microaneurismas e lesões microvasculares no centro dos anéis de exudatos duros localizados a 500 – 3000 μm do centro da fóvea. O tamanho da mira é de 50-100 μm com uma duração de 0,10 segundos e potência suficiente para conseguir um leve esbranquecimento ou escurecimento do microaneurisma.

O tratamento em grade é feito para áreas de espessamento retiniano difuso localizados mais que 500 μm do centro da fóvea e 500 μm da margem temporal do disco óptico. O tamanho da mira é de 100-200 μm e o tempo de exposição 0.10 segundos.

Estudos clínicos mostram que não há diferença significativa na eficácia dos diferentes tipos laser quando comparado o laser verde de argônio com o laser vermelho de iodo. O primeiro é mais bem absorvido pela hemoglobina e o segundo produz menos danos a retina interna e é melhor indicado se houver opacidade dos meios.

As complicações mais frequentes da aplicação do laser são: escotomas paracentrais, fotocoagulação acidental da fóvea, neovascularização coroidal e fibrose subfoveal. Outro risco do laser é o desenvolvimento de neovascularização de coroide pela ruptura da membrana de Bruch.

Estudos têm demonstrado que o micropulso de diodo, que não provoca cicatrizes visíveis clinicamente, pode ser eficaz no tratamento e diminui as chances de complicações

como escotomas, preserva a visão de cores e sensibilidade ao contraste. Porém a dificuldade da aplicação deste laser está exatamente no ponto em que não provoca as marcas visíveis pelo oftalmoscópico dando incerteza na efetivação do tratamento (AHMADI & LIM, 2009).

2.7.2 Corticosteroides Peri e Intra oculares

O processo inflamatório faz parte da patogênese do EMD, assim, o mecanismo de redução do EMD pelo corticoide está associado a uma diminuição da liberação das citocinas e proteínas que aumentam a permeabilidade vascular como a VEGF, combinado com o aumento da liberação de proteínas juncionais como a ocludina e zona de oclusão nas células endoteliais (FURLANI *et al*, 2007).

Entretanto, os corticoides também induzem a efeitos não genômicos que são observados logo após a sua exposição e ativando a cascata de efeitos. Em altas concentrações, eles podem interferir na função de moléculas, nas membranas das células, como o canal de íons ou receptores, podendo assim inibir as citocinas e o VEGF ou alterar a regulação do canal de transporte de sódio e água (FURLANI *et al*, 2007).

Vários tipos de corticosteroides podem ser usados na terapia do EMD.

2.7.2.1 Acetato de Triancinolona

É um esteroide de liberação lenta que faz a supressão da inflamação, diminui o vazamento dos vasos e inibe a proliferação fibrovascular em vários tecidos, inclusive na retina. PENFORT et al descreveram em 1995 a boa resposta no tratamento da degeneração macular exudativa com o uso do AT intravítreo. Porém o uso generalizado na oftalmologia se iniciou a partir de 2002 (FURLANI et al, 2007).

A alta incidência de efeitos adversos limita o uso do AT intravítreo na terapia do EMD. A principal complicação é o aumento da PIO podendo resultar em um glaucoma secundário de ângulo aberto, muitas vezes severo e de difícil tratamento. Esse aumento da pressão ocorre em média em 40% dos pacientes em 3 meses. A segunda complicação mais importante é a formação de catarata que pode ocorrer em 50% dos olhos dentro de um ano. Outras complicações também são relatadas como: endoftalmites, pseudoendoftalmites (devido à migração de cristais de acetato de triancinolona para dentro da câmara anterior), descolamento de retina e hemorragia vítrea. Em resumo, a eficácia da terapia com AT e a segurança na utilização em casos onde se faz necessário repetir aplicações para o tratamento do EMD ainda está sendo estabelecida (FURLANI *et al*, 2007).

2.7.2.2 Dexametasona

A dexametasona, mesmo em altos níveis, no vítreo tem efeitos tóxicos baixos, porém, a meia vida é curta, de aproximadamente 3 horas, o que reduz sua indicação no tratamento. Está em pesquisa um implante inserido via pars plana de dexametasona com liberação lenta (Posurdex®) e que se desfaz com o tempo, não sendo necessário retirá-lo. Os primeiros

estudos mostram que este pode ser um potencial aliado no tratamento do EMD persistente (FURLANI *et al*, 2007)

2.7.2.3 Acetato de Fluocinolona

É uma hidrocortisona sintética derivada do corticoide usado corriqueiramente na dermatologia para o tratamento de inflamações e prurido intenso na pele. O AF foi transformado em um implante intravítreo de liberação lenta (Retisert®) que pode agir nos tecidos do olho, por aproximadamente 3 anos. Ele está aprovado para o tratamento de uveítes crônicas não-infecciosas e pode também ser um aliado no tratamento do EMD. Entretanto, as reações adversas de aumento da PIO e catarata também foram observadas em estudos preliminares e têm a mesma porcentagem quando comparadas com o uso para a uveíte (33% dos pacientes operaram glaucoma e 95% necessitaram de cirurgia de catarata em 3 anos) (FAISG apud FURLANI, 2007).

2.7.3 Inibidores do VEGF

Recentes estudos descrevem que o VEGF isoforma 165 está relacionado na patogênese do EMD e que os níveis de VEGF estão aumentados na cavidade vítrea na RDP decorrente de uma isquemia, causando neovascularização de disco óptico e na retina (FURLANI *et al*, 2007) Desta forma, terapias com anti-VEGF podem ser adjuvantes no tratamento do EMD e na RDP.

2.7.3.1 Bevacizumab

É um anticorpo humanizado que age contra todas as isoformas do VEGF-A. Ele foi aprovado em 2004 para o uso combinado com a quimioterapia com o 5 fluoracil no tratamento de primeira linha de metástase de câncer de colón (HURWITZ apud FURLANI, 2007).

Apesar de alguns autores questionarem a sua passagem pela retina por ser uma molécula grande, estudos já demonstraram que no seu uso intravítreo, essa molécula atravessa a retina por possuir o fragmento Fc na sua composição que o faz ter afinidade pela retina. Além disso, ele possui uma meia vida alta, de aproximadamente, 21 dias. (KAISER, 2009).

Estudos têm demonstrado uma grande eficácia do bevacizumab intravítreo no tratamento do EMD, porém por ser uma droga desenvolvida para o tratamento de câncer de colón ela se mantém por mais tempo na circulação sistêmica, tendo seu uso questionado na ocorrência de infarto do miocárdio e acidentes vasculares, pois o bloqueio do VEGF sistêmico pode causar isquemias no coração e cérebro (FURLANI *et al*, 2007). Ainda é preciso saber a real segurança do uso do bevacizumab ao longo do tempo e em doses repetidas, pois, ela é utilizada sem a aprovação prévia para este tipo de tratamento.

2.7.3.2 Ranibizumab

Baseado no mesmo fragmento do anticorpo humanizado a molécula apresenta mudanças no fragmento Fab que a deixou com um grau de afinidade com a retina muito maior quando comparada com o bevacizumab, porém a sua concentração e meia vida são menores e por este motivo, não foi observada, em pesquisas até o presente momento, diferença

significativa na eficácia de ambos. Como são drogas recentes, muitas pesquisas ainda poderão esclarecer dúvidas em relação ao uso correto destes medicamentos (KAISER, 2009)

O uso do ranibizumab foi aprovado no tratamento da doença macular relacionado a idade exudativa, mas pesquisas recentes mostram benefícios importantes no EMD.

2.7.4 Vitrectomia

Muitas hipóteses existem em relação se a vitrectomia pode melhorar o EMD. Estudos recentes sugerem que os fatores que alteram a permeabilidade vascular estão acumulados no vítreo de pacientes que apresentam hiperglicemia e isso pode resultar no EMD.

Removendo-se o vítreo haveria uma diminuição na concentração destes fatores o que melhoraria a oxigenação para dentro da retina, acarretando em vasoconstrição e melhora do EMD após a vitrectomia.

Modificações estruturais no vítreo diabético ocorrem secundariamente a glicação enzimática e não enzimática. Acúmulo de AGE no vítreo de pacientes com hiperglicemia pode ser a causa de tração vítreo macular em olhos diabéticos.

Acúmulo de AGE junto ao córtex do vítreo posterior e na MLI podem ser a causa da alteração estrutural que promove a tração vítreo-retiniana.

A remoção pela vitrectomia da hialoide posterior e MLI pode se benéfica por dois motivos: remoção do mecanismo de tração (AGE) entre a vítreo cortical posterior e a MLI da mácula e remoção de AGE também pode inibir a ativação de RAGE e fatores pró-inflamatórios. (BHAGAT *et al*, 2009).

A vitrectomia com dissecação da MLI ainda é um termo controverso no tratamento do EM. Estudos adicionais são necessários para se avaliar os bons critérios de seleção de vitrectomia em pacientes com EMD.

2.7.5 Anti-inflamatórios Não Esteroides

Consideráveis evidências mostram que a inibição sistêmica da ciclo-oxigenase e derivados das prostaglandinas podem reduzir anormalidades metabólicas e histológicas da RD (FURLANI *et al*, 2007).

Muitas pesquisas estão sendo realizadas nesta área mostrando que a inibição da inflamação local pode oferecer uma nova abordagem terapêutica para inibir o desenvolvimento de lesões da RD e do EM.

3.1 OBJETIVO GERAL

3 OBJETIVOS

Avaliar o efeito de uma única dose intravítrea de Cetorolaco de Trometamina na dose de 500µg em 0,1 ml no tratamento do edema macular diabético refratário à fotocoagulação.

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

1 – Avaliar o efeito a curto prazo (30 dias) de uma dose intravítrea única de cetorolaco de trometamina (500 µg/ 0,1 ml) em pacientes com edema macular diabético refratário à fotocoagulação a laser. Os seguintes parâmetros foram estudados na análise:

- 1.1- A acuidade visual
- 1.2 – A espessura foveal
- 1.3 – O volume macular total
- 1.4 – A pressão intraocular

4 METODOLOGIA

O projeto desta pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica e Pesquisa da Faculdade de Medicina/ Hospital Universitário Antonio Pedro, número 036/07. CAAE número 0023.0.258.000-07.

4.1 PACIENTES

Os 20 pacientes deste estudo foram selecionados no Serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário Antonio Pedro, da Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro. Todos os pacientes apresentavam EMD no exame de biomicroscopia de retina em ambos os olhos e AV corrigida entre 20/50 e 20/200 na tabela ETDRS. Após o consentimento livre e esclarecido, os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico completo, que inclui: anamnese, medida da AV corrigida pela tabela ETDRS (tabela de distância de 4,5 metros), tonometria de aplanção, biomicroscopia de retina e vítreo com lente + 66 D (Volk Super 66, JH0759, EUA) e exame de OCT (Zeiss OCT – 3000 – Stratus 4.0, EUA). O olho com melhor AV foi eleito para o tratamento.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Nesse projeto foram incluídos pacientes de ambos os sexo, na faixa etária de 55 a 67 anos, com AV corrigida entre 20/50 e 20/200 na tabela ETDRS, diagnóstico de EMD em ambos os olhos pela biomicroscopia de retina e vítreo, PIO menor ou igual a 21 mmHg, e nenhuma evidência de doença ocular ou sistêmica associada que afetasse o sistema visual.

Foram excluídos os pacientes que não cooperaram durante a realização do exame de OCT.

4.3 PROTOCOLO

O exame de OCT foi realizado com o aparelho Zeiss OCT 3000 – Stratus 4.0, utilizando o modo Fast de Macular Thickness Map, sob midríase medicamentosa.

Para o exame de AV foi utilizada a tabela ETRDS Log MAR a distância de 4,5 metros e com correção da refração.

A PIO foi aferida com tonômetro de aplanção de Goldmann (Zeiss). As medidas foram feitas com fluoresceína colírio a 0,25% e sob prévia anestesia da córnea com colírio de proparacaína a 0,5%.

A injeção intravítrea do CT foi realizado no centro cirúrgico com assepsia e antisepsia do olho e instilação de uma gota de colírio de cloridrato de proparacaína a 0,5% no fundo-de-saco conjuntival inferior para a anestesia, e colírio de polvidona 5% para prevenção de infecções. Foi administrada a dosagem de 500 µg de CT, em 0,1 ml na agulha de insulina (30G), a 3,5 mm do limbo da córnea, do terço inferior e temporal do olho.

A AV, a tonometria de aplanção e o OCT foram realizados antes da aplicação, 7 dias e 30 dias após a aplicação intravítrea. Todo o protocolo foi realizado pelo próprio pesquisador.

4.4 O LEVANTAMENTO DA LITERATURA

A pesquisa bibliográfica foi realizada por intermédio das bases MEDLINE e LILACS, pela internet, no site da BIREME. As palavras-chave para a pesquisa do MEDLINE foram “*diabetic macular edema*”, “*ketorolac*”, “*diabetic retinopathy*” (2006 a 2009). As palavras-chave utilizadas no LILACS foram “*edema macular diabético*”, “*retinopatia diabética*” e

“ceterolaco de trometamina”, e a pesquisa foi realizada relativamente ao período de 1996 e 2009.

4.5 A ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada pelos seguintes métodos:

- para comparação das variáveis AV, PIO, EF e VMT entre dois grupos de olhos (tratado e controle) foi utilizado o teste de Mann-Whitney (não paramétrico), pois as variáveis não apresentaram distribuição normal (distribuição Gaussiana), devido a dispersão dos dados e a falta de simetria da distribuição;
- para analisar o comportamento das variáveis ao longo do tempo (três momentos) separadamente por grupo de olho foi realizada a Análise de Variância para medidas repetidas. O teste de comparações múltiplas de Bonferroni (ajustado para medidas repetidas) foi aplicado para identificar quais os momentos que diferem entre si; e
- para verificar se o comportamento ao longo do tempo é diferenciado entre os grupos de olhos foi realizada a Análise de Variância para medidas repetidas com um fator.

O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo *software* SAS 6.04 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

5 RESULTADOS

Dos 20 pacientes envolvidos no estudo, 41% eram do sexo masculino e 59% eram do sexo feminino. A média etária foi de 60 anos.

A tabela 1 fornece a média, desvio padrão (DP), mediana, mínimo e máximo das variáveis pré-tratamento segundo o olho (tratado e controle), e o correspondente nível descritivo (*p valor*) do teste de Mann-Whitney.

As tabelas 2.1, 2.2, 2.3 e 2.4 fornecem a média, desvio padrão (DP), mínimo, máximo da AV, PIO, EF e VMT, respectivamente, para três momentos (pré-tratamento, 1 semana após e 1 mês após) de cada olho, e o correspondente nível descritivo (*p valor*) da Análise de Variância para medidas repetidas. Para fins de análise, foi aplicada a transformação logarítmica (logaritmo natural) nas medidas, devido à falta de distribuição normal (Gaussiana) das mesmas.

Pela Análise de Variância para medidas repetidas, observou-se que existe variação significativa na AV ao longo do tempo apenas no olho tratado ($p = 0,039$).

Identificou-se, segundo o teste de comparações múltiplas de Bonferroni, ao nível de 5%, que a AV, no momento pré-tratamento, foi significativamente menor que 1 mês após no olho tratado. Não existe variação significativa na AV ao longo do tempo para o olho controle ($p = 0,37$).

Pela Análise de Variância para medidas repetidas, observou-se que não existe variação significativa na PIO ao longo do tempo no olho tratado ($p = 0,99$) e nem no olho controle ($p = 0,90$). Também não existe variação significativa na FE ao longo do tempo no olho tratado ($p = 0,86$) e nem no olho controle ($p = 0,36$). E em relação ao VMT não existe variação significativa ao longo do tempo no olho tratado ($p = 0,23$) e nem no olho controle ($p = 0,82$).

Inicialmente, foi realizada uma Análise de Variância para medidas repetidas, visando estudar o comportamento das variáveis ao longo do tempo dentro de cada olho isoladamente. Neste momento, propõe-se estudar o comportamento das variáveis de cada olho

simultaneamente, através do método conhecido como Análise de Variância para medidas repetidas com um fator. Esta análise permite verificar se a evolução das variáveis é estatisticamente diferente entre os olhos estudados.

A *Análise de Variância para medidas repetidas com um fator* verifica a influência do olho, do tempo e da interação (olho*tempo) nas variáveis. O quadro 2 fornece o resultado da ANOVA para as variáveis (AV, PIO, EF e VMT). Os valores na tabela correspondem ao nível de significância (*p valor*) de cada componente (olho, tempo e interação) da ANOVA. Para fins de análise, foi aplicada a transformação logarítmica (logaritmo natural) nas quatro variáveis, devido à falta de distribuição normal (Gaussiana).

A Análise de Variância para medidas repetidas com um fator mostrou que na AV:

- não existe diferença significativa no nível médio da curva ($p = 0,70$) entre os olhos, ou seja, o nível médio da AV do olho tratado não difere significativamente do olho controle;
- não existe variação significativa ao longo do tempo ($p = 0,21$);
- existe diferença na evolução (delta entre dois momentos) da AV entre os olhos ($p = 0,014$). Como foi verificado no objetivo 2, houve aumento significativo na AV do pré para 1 mês após, apenas no olho tratado.

Concluiu-se que, a evolução da AV deu-se de forma diferenciada entre os dois olhos. Não existiu diferença significativa na curva da PIO, EF e VMT entre os dois olhos estudados.

O EMD tem uma prevalência de 13,9% a 25,4% dos diabéticos tanto o tipo I quanto o tipo II e é a principal causa de baixa visual nos pacientes diabéticos (KLEIN,1995). A sua patogênese é complexa e multifatorial e ocorre principalmente como resultado de uma ruptura da barreira hematorretiniana a qual conduz a um maior acúmulo de fluidos no interior da camada intrarretiniana da mácula (BHAGAT, *et al*, 2009).

Vários ensaios controlados aleatórios demonstram que a fotocoagulação a laser tradicional pode reduzir o risco de perda de visão em 50% em pacientes com EMD focal (DCCT 1993; DRS 1978; ETDRS 1985; UKPDS 1998). Porém, este tratamento tem resultados limitados para o EMD difuso (ETRDS, 1985).

As alterações bioquímicas e celulares que iniciam as lesões vasculares na RD são complexas e ainda pouco compreendidas. É fato que o controle estrito do DM em humanos ou em animais retarda o início e a progressão da RD (KLEIN & KLEIN, 2000). No entanto, não é evidente se o desenvolvimento da RD representa um efeito direto da insulina, se é uma consequência da hiperglicemia ou se é induzido por uma outra alteração metabólica associada ao DM. Nessa última hipótese, incluem-se a ativação da via do poliol, com a consequente liberação da aldose reductase (BHAGAT *et al*, 2009); o VEGF, produzido pelos astrócitos, e que parece ser a citocina mais envolvida na neovasogênese (AIELLO *et al*, 1997); a glicosilação não-enzimática, cujos produtos metabólicos finais são tóxicos para o tecido vascular retiniano (BROWNLEE, 1993); e a ativação da proteína quinase C (PKC-beta2), que associada ao VEGF altera o fluxo sanguíneo retiniano com subsequente quebra da BHR (DANIS *et al*, 1998).

A resposta inflamatória causada pela injúria tecidual envolve a liberação de ácido araquidônico a partir dos fosfolipídios da membrana celular. Enzimas COX-1 e COX-2 convertem o ácido araquidônico em prostaglandinas e tromboxanos e a enzima 5 lipoxigenase converte em leucotrienos (WEINREB, 1995).

Corticoides intravítreos têm sido usados, pois bloqueiam ambas as vias da inflamação. O mecanismo de ação do AT intravítrea proposto é que ele aumenta os níveis de proteínas tight junctions e, assim, diminui os vazamentos dos vasos e sua ação angiogênica, através da inibição do VEGF. Apesar de seu benefício potencial, o AT intravítrea tem um risco considerável para a formação de catarata e glaucoma. (YILMAZ *et al*, 2009).

Os medicamentos inibidores do VEGF tem sido uma opção para o tratamento, porém, como já mencionado, faltam pesquisas em pacientes diabéticos não só em relação a eficácia, como também, os efeitos adversos. Além disso, este medicamento possui um alto custo, o que o torna inacessível aos pacientes de baixa renda, uma vez que, por ainda não ser registrado para tal tratamento, não é liberado para seu uso corriqueiro em hospitais financiados pelo sistema único de saúde.

Anti-inflamatórios não esteroides podem oferecer uma viável, potencial e segura alternativa. KIM *et al* em 2008 demonstraram estudando a combinação de eletrorretinografia e histopatologia do CT na dosagem de 3000 µg que estes são bem toleráveis e seguros na retina de coelhos e não foi detectado no vítreo após 48 horas da aplicação, porém foram encontrados efeitos contínuos na retina após ter sido absorvido por aproximadamente 8 semanas.

Diante das evidências de que a inibição da inflamação diminui a progressão da RD e melhoraria o EM, foi feito este estudo piloto de injeção intravítrea de anti-inflamatório não esteroide (CT) em pacientes com EMD.

Analisando-se a tabela 2.1, observa-se que houve diferença estatisticamente significativa na AV entre os dois olhos ao longo do tempo, demonstrando que o CT a 0,5% contribuiu para um melhora da AV obtida em uma semana e mantida ao longo de um mês.

A tabela 2.2 demonstra que não houve diferença estatisticamente significativa na análise da PIO longitudinal entre os dois olhos. MARGALIT *et al* em 2006 relatou que o CT

injetado intravítreo não causou aumento da PIO em coelhos e o mesmo foi constatado nesta pesquisa, mostrando que ao contrário dos anti-inflamatórios esteroides, os anti-inflamatórios não esteroides não causam aumento da PIO o decorrer do tempo.

As tabelas 2.3 e 2.4 também não demonstraram diferença estatisticamente significativa apesar da AV ter melhorado, o VMT e o EF praticamente se mantiveram altos o que nos faz levantar a hipótese de que apesar de não ter sido observado uma diminuição anatômica do EMD houve uma melhora funcional com melhora da AV podendo ter sido causado por um diminuição do estímulo inflamatório e/ou um rearranjo da camada de fotorreceptores.

O Quadro 2 reforça o resultado de que a AV apresentou-se de forma diferenciada entre o olho tratado e o olho controle, havendo melhora significativa da AV entre o pré-tratamento e após um mês de tratamento apenas no olho tratado. Não existiu diferença significativa na curva da PIO, EF e VMT entre os dois olhos estudados.

É importante ressaltar que este é um estudo piloto e por se tratar de uma patologia de causas multifatoriais acreditamos que o tratamento com anti-inflamatórios não esteroides possam se juntar ao nosso arsenal terapêutico em associação ou de forma isolada e futuras pesquisas deverão corroborar os achados a fim de determinar qual a concentração mais efetiva para no controle do EMD.

7 CONCLUSÕES

1 - Pacientes com EMD apresentaram melhora da AV ao longo do tempo de 1 mês com a aplicação intravítrea de 500 µg de CT 0,5%, com diferença estatisticamente significativa quando comparados com o olho controle.

2 - Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na PIO, EF e VMT no decorrer do tempo entre os dois olhos.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AHMADI MA, LIM JI. Update on laser treatment of diabetic macular edema. **International Ophthalmology**, v.19, p. 87-94, 2009.
2. AIELLO LP, BURSELL SE, CLERMONT A, Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. **Diabetes**, v. 46, p. 1473-1480, 1997.
3. AMERICAN DIABETIC ASSOCIATION (ADA) 2007. Type 2 diabetic complication. Available from: www.diabets.org, 2008.
4. AYALASOMAYAJULA SP, KOMPELLA UB. Celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor retinal vascular endothelial growth factor expression and leakage in a streptozocin-induced diabetic rat model. **European Journal of Pharmacology**, v.65, p. 197-208, 2004.
5. BHAGAT N, GRIGORIAN RA, TUTELA A, ZARBIN M. Diabetic macular edema: Pathogenesis and treatment. **Survey of Ophthalmology**, v.54, p. 1-32, 2009.
6. BOLZ M, RITTER M, SCHENEIDER M, SIMADER C. A systematic correlation of angiography and high resolution optical coherence tomography in diabetic macular edema. **Ophthalmology**, v.116, p. 66-72, 2009.
7. BOSCO A, LERARIO AC, SORIANO D, SANTOS RF, et al. Retinopatia Diabética. **Arquivos Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v.49, p. 217-225, 2005.
8. BRECHNER RJ, COWIE CC, HOWIE LJ. Ophthalmic examination among adults with diagnosed diabetes mellitus. **Journal of the American medical Association**, v.270, p. 1714-1718, 1993.

9. BROWLLE M. Glication and diabetic complications. **Diabetes**, v.43, p.836-841, 1994.
10. BROWN JC, SALOMON SP, BRESSLER SB. Detection of diabetic foveal edema. Contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. **Archives Ophthalmology**, v.5, p.122-330, 2004.
11. BROWNING DJ, McOWEN MD, BOWEN RM, O`MARAH TH. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. **Ophthalmology**, v. 4, p. 712-717, 2004.
12. CHANG SL, LEONARD MARTIN TC, FEMAN SS. Relationship between IRMA and diabetic neovascularization. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 483, p.2235-2242, 1994.
13. DANNIS PR, BINGAMAN DP, JIRAUSIK M, YANG. Inhibition of intraocular neovascularization caused ischemia in pigs by PKC-beta inhibition with LY333531. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 39, p. 171-179, 1998.
14. EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEACH GROUP. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation o diabetic macular edema. **Ophthalmology**, v.94, p.761-764, 1989.
15. EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEACH GROUP. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. **Ophthalmology**, v.98, p.766-785, 1991.
16. ESTUDO BRASILEIRO DE INCIDENCIA DA DIABETES. EDIB, 1987. Apud in [HTTP://www.funasa.gov.br](http://www.funasa.gov.br), 2009.
17. FRASER-BELL S, KAINES A, HYKIN PG. Update on treatments for diabetic macular edema. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 19, p.185-189, 2008.

18. FURLANI BA, MEYER CH, RODRIGUES EB, MAIA M. Emerging pharmacotherapies for diabetic macular edema. **Expert Opinion Emerging Drugs**, v.12, p.591-603, 2007.
19. HEEGAND S. Morphology of the vitreoretinal bander region. **Acta Ophthalmology Scandinavia**, v.222, p. 1-31, 1997.
20. HIRSCHI KK, D`AMORE PA. Control of angiogenesis by the pericyte: molecular mechanisms and significance. **EXS**, v.79, p.419-428, 1997.
21. IMESCH PD, BINDLEY CD, WALLOW IHL. Clinopathologic correlation of intraretinal microvascular abnormalities. **Retina**, v.17, p. 321-329, 1997.
22. ISHIBASHI T, INAMATA H. Ultrastructure of retinal vessel in diabetic patients. **British Journal of Ophthalmology**, v. 77, p. 574-578, 1993.
23. JOUSSEN AM, MURATA T, TSUJEKAWA A. Leukocyte mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. **American Journal of Pathology**, v.158, p.147-152, 2001.
24. JOUSSEN AM, SMYTH N, NIESSEN C. Pathophysiology of diabetic macular edema. **Development Ophthalmology**, v.39, p.1-12, 2007.
25. KAHN HA, HILLER R. Blindness caused by diabetic retinopathy. **American Journal of Ophthalmology**, v. 78, p. 58-67, 1994.
26. KANG SW, PARK CY, HAM PI. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomography features in clinically significant diabetic macular edema. **American Journal of Ophthalmology**, v. 137, p. 313-322, 2004.
27. KANSKI IJ. Oftalmologia clinica. Uma abordagem sistemática. Ed. Elsevier, 5ª edição. Cap. 14, p.439-455, 2003.

28. KERN TS. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy. **Experimental Diabetes Research**, p. 1-14, 2007.
29. KIM ST, ADAMS NA, TOMA HS. Safety of intravitreal ketorolac and diclofenac: An electroretinographic and histopathologic study. **Retina**, v.28, p.595-605, 2008.
30. KLEIN R, KLEIN BEK, MON SE, CRUICKSHONKS KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. The long term incidence of macular edema. **Ophthalmology**, v.107, p.7-16, 1995.
31. MARGALIT E, KUGLE LJ, BRUMM MV. The safety of intraocular ketorolac in rabbits. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 47, p. 2093-2099, 2006.
32. MILJANAMIC B, GLYNN RJ, NATAN DM. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type I diabetes. **Diabetes**, v. 11, p. 2883-2887, 2004.
33. MOTTA MMS, COBLENTZ J, MELO LGN. Aspectos atuais na fisiopatologia do edema macular diabético. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 67, p. 45-49? 2008.
34. NATHAN DM. Long-term complications of diabetes mellitus. **New England Journal of Medicine**, v. 328, p. 1576-1585, 1993.
35. NATIONAL EYE INSTITUTE. Diabetic Retinopathy. Available from: www.nei.nih.gov, 2009.
36. POLAK M, NEWFIELD RS, FIORETTO P, CZERNICHOW P. Pathophysiology of diabetes complications. **Diabetologia**, v. 40, p. 865-867, 1997.

37. SCHRODER S, BRAD M, SCHIMID GM, REIM M. Microvascular network topology of the human retinal vessels. **Fortschr Ophthalmology**, v.87, p.52-58, 1990.
38. SCOTT IU, DANIS RP, BRESSLER SB, BRESSLER NM, BROWNING DJ, QIN H. Effect of focal/ grid photocoagulation on visual acuity and retinal thickening in eyes with non-center involved diabetic macular edema. **Retina**, v. 29, p. 613-617, 2009.
39. SDUDHOLM S. Diabetic retinopathy. **Healthcare Challenges**, v. 18, p. 205-209, 2008.
40. SIMÓ R, HERNANDEZ C. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutics strategy. **Diabetologia**, v.51, p. 1574-1580, 2008.
41. VIRGILI G, MENCHINI F, DIMOSTROGIOVANNI AF, RAPIZZI E. Optical Coherence Tomography versus stereoscopy fundus photography or biomicroscopy for diagnosing diabetic macular edema: A systematic review. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v.48, p. 4963-4977, 2007.
42. WAAFAPOOR H, Mc CLUSKEY J. Intravitreal ketorolac as a treatment of diabetic and non-diabetic macular edema. **ARVO**, 4252/ B923, 2006.
43. WEINREB RN, KASHIWAGI K, KASHIWAGI F. Prostaglandins increased matrix metalloproteinase release from human ciliary smooth muscle cells. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v.38, p.2772-2780, 1997.

9 ANEXOS

Tabela 1. Análise das variáveis pré-tratamento segundo o olho.

Variável	Olho	n	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	<i>p valor</i>
AV – antes	tratado	20	0,161	0,080	0,12	0,10	0,32	0,55
	controle	20	0,209	0,137	0,11	0,10	0,50	
PIO - antes	tratado	20	16,0	2,4	16	12	20	0,93
	controle	20	16,0	2,2	16	12	20	
EF – antes	tratado	20	367,9	188,7	345,5	173	810	0,44
	controle	20	448,8	272,7	454	143	1082	
VMT - antes	tratado	20	9,7	2,6	8,6	6,8	16,0	0,73
	controle	20	10,7	4,5	9,4	6,5	23,9	

DP: Desvio Padrão

Tabela 2.1. Análise longitudinal da AV por olho.

Olho	Momento	n	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	<i>p valor</i> ^a
Tratado	pré Tto	20	0,161	0,080	0,12	0,1	0,32	0,039
	1 sem após	20	0,186	0,104	0,12	0,1	0,4	
	1 mês após	20	0,193	0,118	0,12	0,1	0,4	
Controle	pré Tto	20	0,209	0,137	0,11	0,1	0,5	0,37
	1 sem após	20	0,205	0,139	0,11	0,1	0,5	
	1 mês após	20	0,204	0,139	0,10	0,1	0,5	

DP: Desvio Padrão

p valor^a: ANOVA para medidas repetidas para o logaritmo da AV.

Tabela 2.2. Análise longitudinal da PIO (mmHg) por olho.

Olho	Momento	n	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	<i>p valor</i> ^a
Tratado	pré Tto	20	16,0	2,4	16	12	20	0,99
	1 sem após	20	16,0	2,6	16	12	22	
	1 mês após	20	15,9	2,2	15	12	20	
Controle	pré Tto	20	16,0	2,2	16	12	20	0,90
	1 sem após	20	15,9	2,3	16	12	20	
	1 mês após	20	15,9	2,1	15	12	20	

DP: Desvio Padrão

p valor^a: ANOVA para medidas repetidas para o logaritmo da PIO.

Tabela 2.3. Análise longitudinal da EF (μ) por olho.

Olho	Momento	n	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	<i>p valor</i> ^a
Tratado	pré Tto	20	367,9	188,7	345,5	173	810	0,86
	1 sem após	20	362,4	191,0	316	142	771	
	1 mês após	20	369,4	180,2	334	152	680	
Controle	pré Tto	20	448,8	272,7	454	143	1082	0,36
	1 sem após	20	412,8	241,0	346	146	980	
	1 mês após	20	414,8	230,7	421	147	898	

DP: Desvio Padrão

p valor^a: ANOVA para medidas repetidas para o logaritmo da EF.

Tabela 2.4. Análise longitudinal da VMT (mm³) por olho.

Olho	Momento	n	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	<i>p valor</i> ^a
Tratado	pré Tto	20	9,65	2,62	8,59	6,80	15,98	0,23
	1 sem após	20	9,48	2,51	8,45	6,67	15,04	
	1 mês após	20	9,43	2,43	8,45	6,67	15,31	
Controle	pré Tto	20	10,67	4,48	9,39	6,47	23,87	0,82
	1 sem após	20	10,59	4,12	9,43	6,46	20,03	
	1 mês após	20	10,85	4,84	9,72	6,47	25,27	

DP: Desvio Padrão

p valor^a: ANOVA para medidas repetidas para o logaritmo do VMT.

Quadro 1. Classificação da Retinopatia Diabética pelo ETDRS

I - Retinopatia Diabética Não Proliferativa

A. Leve

- Pelo menos um microaneurisma

B. Moderada NPDR

- Hemorragias ou microaneurismas
- Exudatos moles, alterações venosas (dilatação, alças ou aspecto de rosário), e anormalidades microvasculares intrarretinianos (IRMA).

C. Grave

- Hemorragias e microaneurismas em todos os 4 quadrantes
- Alterações venosas em 2 ou mais quadrantes
- IRMA em pelo menos 1 quadrante

D. muito grave

- Duas ou mais características da grave

II - Retinopatia Diabética Proliferativa

E. Inicial

- Neovasos na retina
- Definição não cumpridos para F

F. Alto Risco

- Neovasos de disco de um quarto a um terço ou mais do disco em extensão
- Qualquer neovasos no vítreo ou pré-retina ou hemorragia vítrea

III - Edema macular clinicamente significativo (qualquer um dos seguintes itens):

- Espessamento da retina situado 500 μm ou menos a partir do centro da mácula
- Exudatos duros dentro de 500 μm do centro da fóvea, se associados a espessamento da retina adjacente.
- Edema retiniano de uma área de disco (1500 μm) ou maior, qualquer parte do qual está dentro de um disco de diâmetro do centro da fóvea.

Quadro 2. ANOVA para medidas repetidas com um fator (logaritmo das variáveis).

Variável (logaritmo)	Componentes		
	Olho (tratado controle)	Tempo x (pré, 1 sem, 1 mês após)	Interação (olho*tempo)
AV	0,70	0,21	0,014
PIO	0,97	0,92	0,96
EF	0,54	0,43	0,71
VMT	0,42	0,66	0,46

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)