

# Avaliação dos Resultados da Aplicação do Implante de Dexametasona no Tratamento de Edema Macular Diabético na Prática Clínica

Jorge Meira<sup>1</sup>; Ana Pinto<sup>2</sup>; Pedro Neves Cardoso<sup>1</sup>; Manuel Falcão<sup>1,3</sup>; Vitor Rosas<sup>1</sup>; Fernando Falcão-Reis<sup>1,3</sup>; Ângela Carneiro<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Oftalmologia, Centro Hospitalar Universitário São João. Porto, Portugal

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto, Portugal

<sup>3</sup> Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto, Portugal

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliação da eficácia e segurança do implante intravítreo de dexametasona no tratamento do edema macular diabético persistente, na prática clínica.

**Material e métodos:** Estudo retrospectivo dos pacientes com edema macular diabético tratados com implante de dexametasona entre dezembro de 2010 e de 2016. A análise da eficácia englobou a acuidade visual e espessura central da retina. A análise de segurança a pressão intraocular e a necessidade de medicação hipotensora.

**Resultados:** Seleccionámos 72 pacientes, metade do sexo feminino, com idade média 67.6 anos, já submetidos a tratamento prévio. Após colocação do implante, nos períodos de seguimento de 1-2 meses e 3-4 meses, documentou-se melhoria das médias da acuidade visual de 0.0944 logMAR ( $p=0.000$ ) e 0.0804 logMAR ( $p=0.001$ ) e da espessura central da retina de 285.11 $\mu$ m ( $p=0.000$ ) e 202.056 $\mu$ m ( $p=0.003$ ). Relativamente à segurança, documentou-se um agravamento médio da pressão intraocular de 1.972mmHg ( $p=0.000$ ) e 0.946mmHg ( $p=0.032$ ); 72.2% dos pacientes necessitaram de medicação hipotensora.

**Conclusão:** O implante de dexametasona promoveu a recuperação da acuidade visual e melhorias significativas da espessura central da retina. Registámos aumentos da pressão intraocular, controlados com medicação hipotensora. Não foi possível documentar o desenvolvimento e/ou progressão de catarata. Este estudo apresenta limitações; estudos com amostras e períodos de seguimento superiores serão importantes para melhor caracterização da eficácia e segurança.

**Palavras-chave:** retinopatia, edema macular, corticosteroides, injeções intravítreas, Ozurdex

## ABSTRACT

**Introduction:** Evaluation of the efficacy and safety of the intravitreal dexamethasone implant in the treatment of persistent diabetic macular edema in clinical practice.

**Material and methods:** Retrospective study of patients with diabetic macular edema treated with dexamethasone implantation between December 2010 and 2016. Efficacy analysis included visual acuity and central retinal thickness. Safety analysis included intraocular pressure and the need of hypotensive medication.

**Results:** We selected 72 patients, half females, with a mean age of 67.6 years, already submitted to treatment. After the implantation, in the follow up periods of 1-2 months and 3-4 months, we documented an average improvement in visual acuity of 0.0944 logMAR ( $p=0.000$ ) and 0.0804 logMAR ( $p=0.001$ ) and in the central retinal thickness of 285.11 $\mu$ m ( $p=0.000$ ) and 202.056 $\mu$ m ( $p=0.003$ ). Concerning the safety, we documented an average worsening of the intraocular pressure of 1.972mmHg ( $p=0.000$ ) and 0.946mmHg ( $p=0.032$ ); 72.2% of patients needed hypotensive medication.

**Conclusion:** The dexamethasone implantation promoted a recovery of visual acuity and significant improvement of the retinal central thickness. We recorded increases in the intraocular pressure, controlled with hypotensive medication. It wasn't possible to document the development and/or progression of cataract. This study has limitations; studies with additional patients and longer follow up periods are important to better characterize the efficacy and safety.

**Keywords:** retinopathy, macular edema, corticosteroids, intravitreal injections, Ozurdex

---

## INTRODUÇÃO

Segundo a Federação Internacional da Diabetes, a prevalência mundial de diabetes *mellitus* ajustada para a idade é de 8.8% e em Portugal de 9.9%.<sup>1</sup>

A manifestação mais proeminente desta patologia é a disfunção macrovascular através de aterosclerose acelerada. Contudo, das complicações microvasculares, a retinopatia diabética é a mais comum.<sup>2</sup>

A perda de visão resulta frequentemente do desenvolvimento de edema macular, em até 7.9% dos pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 e até 12.8% dos com *diabetes mellitus* tipo 2.<sup>3</sup>

A fisiopatologia da retinopatia diabética é complexa e multifatorial. Inicialmente, a hiperglicemia crónica e sustentada leva ao aumento das espécies de glicosilação avançadas, espessamento da membrana basal das células endoteliais, bem como à perda dos pericitos, com consequente desequilíbrio autoregulatório dos capilares. Desta forma, ocorre hiperperusão capilar, disfunção endotelial, hiperpermeabilidade vascular, perda da integridade da barreira hemoretiniana interna, formação

de dilatações vasculares e microaneurismas, que por sua vez contribuem para a oclusão capilar, isquemia, e disfunção endotelial amplificada. A isquemia é responsável pela desregulação homeostática, com criação de um ambiente metabólico localmente caótico, com citocinas pró-inflamatórias (IL6, IL8), prostaglandinas e fatores de crescimento (VEGF) a orquestrar a evolução da doença. Na sua forma mais avançada, este processo resulta em acumulação de líquido intra retiniano e espessamento macular - edema macular diabético (EMD).<sup>4-6</sup>

Durante vários anos o tratamento *standard* para o edema macular diabético baseou-se no controlo médico da diabetes – controlo glicémico, lipídico e da pressão arterial - e na fotocoagulação laser.<sup>7</sup>

A fotocoagulação laser permite a oclusão de microaneurismas, prevenindo o derrame de líquido para o espaço intra e sub retiniano, a ablação de áreas isquémicas da retina periférica, aumentando a disponibilidade de oxigénio em áreas de hipóxia, reduzindo as necessidades metabólicas globais da retina e promovendo a *downregulation* da síntese de VEGF, a regressão da neovascularização, a diminuição da concentração de

fatores inflamatórios e da vasoconstrição. Assim, esta terapia é útil na resolução do edema macular sendo bem-sucedida na estabilização da acuidade visual. O estudo ETDRS, focado na prevenção da perda de visão, analisou pacientes com edema macular significativo e acuidade visual preservada e teve como resultados a diminuição da incidência de perda moderada da visão (15 letras, escala de Snellen) em 50%, ao longo de 3 anos de laserterapia.<sup>8</sup> Contudo, é rara a recuperação da acuidade visual nestes pacientes. Entre os efeitos adversos, foi relatada uma diminuição da visão periférica e da visão noturna em áreas extensas submetidas a fotocoagulação pan-retiniana.<sup>9,10</sup> Assim, a fotocoagulação laser é considerada um excelente tratamento para edema macular diabético em pacientes com acuidade visual preservada, com efeito de longa duração e relativamente poucas complicações.<sup>9</sup>

Em 2012 foi aprovado o tratamento com ranibizumab, um inibidor do VEGF que, ao diminuir a permeabilidade vascular, diminui o edema. Vários ensaios clínicos têm demonstrado a eficácia e o perfil de segurança deste agente - o estudo RESTORE, após 12 meses de tratamento, teve como resultados melhorias da acuidade visual superiores com ranibizumab em monoterapia ( $6.8 \pm 8.3$  letras;  $p < 0.0001$ ) e com ranibizumab combinado com laserterapia ( $6.4 \pm 11.8$  letras;  $p = 0.0004$ ), comparando com laserterapia em monoterapia ( $0.9 \pm 11.4$  letras). Adicionalmente, este tratamento foi bem tolerado pelos pacientes.<sup>11</sup> Os estudos RIDE e RISE, após seguimento de 36 meses, demonstraram resultados similares, sublinhando a importância do tratamento precoce com ranibizumab para diminuição da perda visual nos pacientes com edema macular diabético.<sup>12</sup> No entanto, para além de a necessidade de injeções mensais se ter revelado insustentável para a maioria dos pacientes, verificou-se a existência de uma considerável percentagem de indivíduos que não respondem ou respondem apenas parcialmente a este tratamento - nos estudos RIDE e RISE, após 2 anos de tratamento, 23% dos pacientes mantiveram edema macular pronunciado (espessura central da retina  $> 250 \mu\text{m}$ ) e 40% dos pacientes não atingiram uma acuidade visual superior a 20/40.<sup>12</sup>

O aflibercept é uma proteína de fusão anti-VEGF-A/VEGF-B/PIGF aprovada para tratamento oftalmológico. A eficácia e a segurança deste agente no tratamento do EMD foram avaliadas pelos estudos VISTA e VIVID: injeções intravítreas foram associadas a melhorias significativas da acuidade visual, após 100 semanas de

tratamento - a proporção de pacientes com ganho  $\geq$  a 15 letras foi de 38.3% e 33.1% para o tratamento com aflibercept, conforme o esquema de injeções (2q4 e 2q8), e 13.0% para a laserterapia ( $p < 0.0001$ ) no estudo VISTA, com resultados semelhantes no estudo VIVID. Pelo contrário, a proporção de pacientes com perda  $\geq$  a 15 letras foi de 3.2% e 0.7% para o tratamento com aflibercept, conforme o esquema de injeções (2q4 e 2q8), e 9.7% para a laserterapia ( $p < 0.0220$ ) no estudo VISTA, com resultados similares no estudo VIVID. Apesar do risco superior de exposição sistémica, a incidência de efeitos adversos foi reduzida, sendo o desenvolvimento de catarata o mais frequente. No entanto, a incidência de acidentes vasculares cerebrais foi superior com aflibercept (2.2%), em comparação com laserterapia (0.7%). A incidência de enfarte e insuficiência cardíaca foi superior com laserterapia (2.1% vs 0.9% e 1.4% vs 0.3%).<sup>13</sup>

Assim, torna-se essencial o estudo de alternativas terapêuticas viáveis para o edema macular diabético. O efeito anti-inflamatório, anti-angiogénico e bloqueador da leucostase dos corticosteroides atua nos três principais processos patológicos envolvidos no desenvolvimento do edema macular, sendo, portanto, uma proposta terapêutica promissora. No entanto, a eficácia e segurança destes fármacos é afetada pela via de administração - a injeção intravítrea direta, que ao fazer *bypass* à barreira hematorretiniana, resulta numa elevada concentração local do fármaco e maior segurança sistémica. A capacidade de administrar com segurança e em doses terapêuticas fármacos no segmento posterior do olho, sem a necessidade de readministração frequente, é um desafio nos tratamentos atualmente disponíveis.<sup>14</sup>

A dexametasona é um dos corticosteroides mais potentes e com superior atividade anti-inflamatória. A sua administração diretamente no humor vítreo é capaz de produzir elevadas concentrações locais com baixo grau de toxicidade. Contudo, a sua semivida curta (3 horas), limita a sua utilidade.

O implante intravítreo de 0.7mg de dexametasona constitui um sistema de administração sob a forma de um polímero sólido e biodegradável. Esta formulação de libertação sustentada foi concebida para libertar dexametasona a partir do implante até 6 meses. Assim sendo, implantes sequenciais podem ser administrados com segurança em regime ambulatorio sem necessidade de remoção cirúrgica. A elevação da pressão intraocular e

formação de cataratas são efeitos laterais relativamente comuns com injeções intravítreas de corticosteroides.<sup>15</sup>

Neste contexto, realizamos um estudo retrospectivo para analisar os resultados da aplicação do implante intravítreo de 0.7mg de dexametasona na prática clínica, no Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de São João. Os objetivos do estudo são a descrição demográfica e da história médica oftalmológica dos pacientes com edema macular diabético tratados com o implante de dexametasona e a avaliação dos *outcomes* de eficácia e de segurança após a injeção de um ou mais implantes de dexametasona nesta população.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo retrospectivo realizado no Serviço de Oftalmologia do Hospital de São João, Centro Hospitalar do São João, Porto, Portugal, centro de cuidados de saúde terciários. O protocolo foi revisto e aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de São João e seguiu os princípios da Declaração de Helsínquia. Recolhemos a informação clínica de pacientes com edema macular diabético submetidos a pelo menos uma injeção de implante intravítreo de 0.7mg de dexametasona no Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de São João. Recolhemos dados desde dezembro de 2010 até dezembro de 2016.

Os pacientes incluídos neste estudo apresentavam os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico de edema macular diabético no olho em estudo, ter recebido pelo menos uma injeção de implante intravítreo de 0.7mg de dexametasona e ter um período de seguimento com a duração mínima de 3±1 meses após a primeira injeção. Excluimos os registos médicos que não cumpriam todos os critérios de inclusão.

Recolhemos os dados a três tempos: visita 0 - visita médica imediatamente anterior à injeção do implante; visita 1 - visita médica até 2 meses após; visita 2 - visita médica entre os 3 e 4 meses após. Estas visitas foram registadas se incluídas no intervalo de seguimento de 3±1 meses ou até o paciente ser submetido a outro procedimento terapêutico, se dentro deste intervalo. Foram registados todos os procedimentos oculares a que o paciente tenha sido submetido posteriormente.

Medimos a eficácia através do cálculo da variação média na melhor acuidade visual corrigida e na espessura

central da retina na área macular, entre os valores basais e os recolhidos no período de seguimento. A espessura central da retina foi medida utilizando a tomografia de coerência ótica, utilizando a plataforma *Spectralis HRA-OCT* (*Heidelberg Engineering Inc.*, Heidelberg, Alemanha), tendo sido considerada a espessura central média no círculo de 1 mm centrado na fóvea.

Analísamos a segurança através da monitorização da variação média na pressão intraocular e pela necessidade de medicação hipotensora.

Recolhemos os dados retrospectivamente partindo do processo clínico do paciente. A análise estatística foi realizada utilizando o *software* SPSS (versão 24.0 para o Windows, SPSS Inc., Chicago, Ill., EUA). Realizámos comparações entre grupos utilizando o t-teste emparelhado, tendo o valor  $p < 0.05$  sido considerado estatisticamente significativo. Estudámos variáveis contínuas utilizando estatística descritiva, nomeadamente tamanho da amostra, média, desvio padrão, mínimo e máximo, e variáveis categóricas através da frequência e de tabelas de percentagens.

## RESULTADOS

### Demografia de Base

No total, de 141 pacientes que realizaram a injeção de implante intravítreo de 0.7mg de dexametasona, 72 olhos de 72 pacientes com edema macular diabético cumpriram os critérios de inclusão no estudo. Nas visitas 0 e 1 (antes da injeção e até 2 meses após) foram incluídos todos os pacientes. Na visita 2 (3-4 meses após a injeção) foram incluídos os registos da acuidade visual e da pressão intraocular de 56 pacientes e da espessura central da retina de 54.

Os pacientes apresentavam idade média de 67.7 anos (46-88), sendo 36 do sexo feminino (50%). Todos tinham sido diagnosticados com diabetes *mellitus* do tipo 2, sendo que 27.8 % apresentavam retinopatia diabética não proliferativa e 72.2% retinopatia diabética proliferativa; 26.4 % apresentavam facosclerose e 73.6 % pseudofaquia. Os pacientes receberam em média 1.63 injeções.

As características demográficas dos pacientes encontram-se apresentadas na tabela 1.

**Tabela 1** - Descrição demográfica dos pacientes incluídos no estudo. Tinham o diagnóstico de edema macular diabético persistente, tendo sido submetidos a injeção do implante intravítreo de 0.7mg de dexametasona e tido um período de seguimento de pelo menos 3±1 meses.

Característica		
Pacientes, n		72
Sexo, n (%)	Masculino	36 (50)
	Feminino	36 (50)
Idade Média		67.7
Diabetes mellitus tipo 2 (%)		100
Olho, n (%)	Direito	33 (45.8)
	Esquerdo	39 (54.2)
RD, n (%)	RDP	52 (72.2)
	RDNP	20 (27.8)
Injeções, média		1.63
Cristalino, n (%)	Pseudofaquia	53 (73.6)
	Facosclerose	19 (26.4)
$\Delta$ BCVA, média (DP) logMAR		0.783 (0.367)
$\Delta$ CRT, média (DP) $\mu$ m		625.64 (404.31)

RD – retinopatia diabética, RDP – retinopatia diabética proliferativa, RDNP – retinopatia diabética não proliferativa, BCVA – melhor acuidade visual corrigida, CRT – espessura central da retina.

## Tratamentos Prévios e Procedimentos Oculares

Todos os pacientes tinham registo médico de ter realizado tratamento prévio para o edema macular diabético.

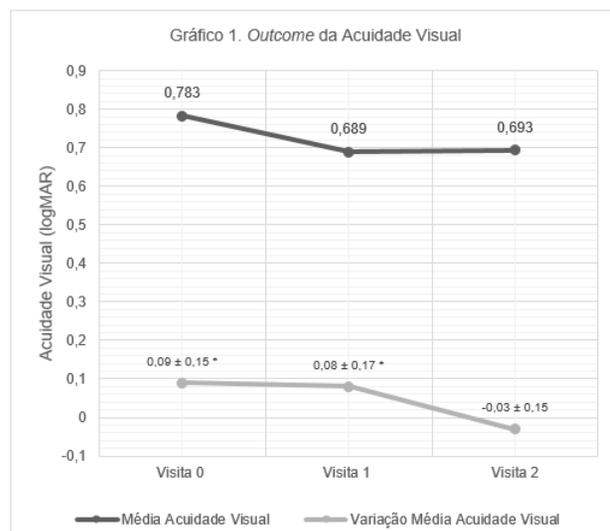
O tratamento prévio com laser foi o mais frequentemente selecionado (81.9%). O acetinido de triancinolona foi utilizado para tratar 73.6% dos pacientes e as injeções intravítreas de anti-VEGF foram utilizadas em 73.6% dos pacientes no caso do bevacizumab e 9.7% no caso do aflibercept.

A maioria dos pacientes foi submetido a mais que um tipo de tratamento - 45,8% tinham sido submetidos a três tratamentos distintos, 34,7% a dois, 4,2% a quatro e apenas 15,3% a um único tratamento.

## Eficácia

**Acuidade Visual:** Foi comparada a acuidade visual na visita 0 com a obtida nas visitas 1 e 2. A média da visita 0 foi de 0.783 logMAR, e a das visitas 1 e 2 de 0.689 e 0.693 logMAR. Foi registada uma melhoria estatisticamente significativa da acuidade visual, com média de 0.0944 logMAR entre as visitas 0 e 1 ( $p=0.000$ ) e de 0.0804 logMAR entre as visitas 0 e 2 ( $p=0.001$ ). Entre as visitas 1 e 2 registou-se um agravamento não estatisticamente significativo, com média de 0.0304

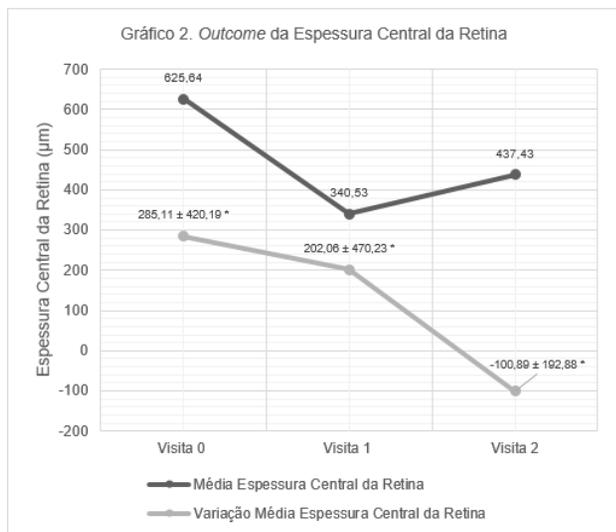
logMAR ( $p=0.133$ ). Estes resultados encontram-se representados no gráfico 1.



**Gráfico 1** - Representação gráfica dos valores médios da acuidade visual obtidos na visita 0 (antes da injeção), visita 1 (até 2 meses após) e visita 2 (3, 4 meses após) (linha superior). Representação gráfica da variação média da acuidade visual entre as visitas 0/1, 0/2 e 1/2 (linha inferior).

\* $p < 0.05$  estatisticamente significativo

**Espessura Central da Retina:** Foi comparada a espessura central da retina na visita 0 com a obtida nas visitas 1 e 2. A média da visita 0 foi de 625,64 $\mu$ m, e a das visitas 1 e 2 de 340.53 e 437.43 $\mu$ m. Foi registada uma melhoria estatisticamente significativa da espessura central da retina, com média de 285.11 $\mu$ m entre as visitas 0 e 1 ( $p=0.000$ ) e de 202.056 $\mu$ m entre as visitas 0 e 2 ( $p=0.003$ ). Entre as visitas 1 e 2, foi registado um agravamento estatisticamente significativo, com média de 100.889 $\mu$ m ( $p=0.00$ ). Estes resultados encontram-se representados no gráfico 2.



**Gráfico 2** - Representação gráfica dos valores médios da espessura central da retina obtidos na visita 0 (antes da injeção), visita 1 (até 2 meses após) e visita 2 (3, 4 meses após) (linha superior). Representação gráfica da variação média da espessura central da retina entre as visitas 0/1, 0/2 e 1/2 (linha inferior).

\*p <0.05 estatisticamente significativo

## Segurança

Foi comparada a pressão intraocular na visita 0 com a obtida nas visitas 1 e 2. A média da visita 0 foi de 16.04mmHg, e a das visitas 1 e 2 de 18.01 e 17.14mmHg. Foi registado um agravamento estatisticamente significativo da pressão intraocular, com média de 1.972mmHg entre as visitas 0 e 1 (p=0.000) e de 0.946mmHg entre as visitas 0 e 2 (p=0.032). Entre as visitas 1 e 2, foi registada uma ligeira melhoria não estatisticamente significativa, com média de 0.696mmHg (p=0.157).

Aumentos da pressão intraocular para valores superiores a 21mmHg foram registados em 15.28% pacientes na visita 1 e em 0.03% na visita 2. Durante o período de seguimento, 52 pacientes (72.2%) tinham registo de necessidade de controlo da pressão intraocular através de medicação hipotensora.

## Análise de subgrupos

**Retinopatia Diabética Proliferativa:** Foi realizada uma análise idêntica aos pacientes com retinopatia diabética proliferativa, constituindo estes 72.2% da amostra (52 pacientes). Relativamente à acuidade visual e à espessura central da retina, os resultados não diferiram dos obtidos

na análise ao grupo principal. Relativamente à pressão intraocular, a única alteração foi entre as visitas 0 e 2, tendo-se registado um agravamento médio de 0.923mmHg, não estatisticamente significativo (p=0.083), contrariamente ao registado no grupo principal. Estes resultados encontram-se apresentados na tabela 2.

**Retinopatia Diabética Não Proliferativa:** Foi realizada uma análise idêntica aos pacientes com retinopatia diabética não proliferativa, constituindo estes 27.8% da amostra (20 pacientes). Relativamente à acuidade visual, a diferença registada foi entre as visitas 0 e 2, tendo-se registado uma melhoria média de 0.0765 logMAR, não estatisticamente significativa (p=0.073). Relativamente à espessura central da retina, a diferença registada foi entre as visitas 1 e 2, tendo-se registado um agravamento médio de 52.125µm, não estatisticamente significativo (p=0.227). Relativamente à pressão intraocular, a diferença registada foi entre as visitas 0 e 2, tendo-se registado um agravamento médio de 1.000mmHg, não estatisticamente significativo (p=0.224). Estes resultados encontram-se apresentados na tabela 2.

**Tabela 2** - Resultados da análise de subgrupos (retinopatia diabética proliferativa e não proliferativa).

Descriminados resultados relativamente à acuidade visual (linha superior), espessura central da retina (linha do meio) e pressão intraocular (linha inferior), obtidos entre a visita 0 (antes da injeção), visita 1 (até 2 meses após) e visita 2 (3, 4 meses após).

	Visitas	Teste de amostras t emparelhadas	
		RDP	RDNP
Δ média	0 / 1	0.0827*	0.125*
BCVA	0 / 2	0.0821*	0.0765
(logMAR)	1 / 2	- 0.0179	- 0.0588
Δ média CRT	0 / 1	306.288*	230.050*
(µm)	0 / 2	213.921*	173.875*
	1 / 2	- 121.421*	- 52.125
Δ média IOP	0 / 1	1.827*	2.350*
(mmHg)	0 / 2	0.923	1.000
	1 / 2	- 0.333	1.529

Área sombreada – diferenças encontradas relativamente ao grupo principal

\*p <0.05, estatisticamente significativo

BCVA – melhor acuidade visual corrigida, CRT – espessura central de retina, IOP – pressão intraocular, RDP – retinopatia diabética proliferativa, RDNP – retinopatia diabética não proliferativa

Relativamente às diferenças entre os dois subgrupos - obtiveram-se resultados distintos na acuidade visual entre as visitas 0 e 2, tendo os pacientes do primeiro grupo demonstrado uma melhoria estatisticamente significativa, com média de 0.0821 logMAR, sendo que esta não se revelou estatisticamente significativa para os do segundo

grupo, com média de 0.0765 log MAR. A segunda diferença encontrada foi na espessura central da retina, tendo os pacientes do primeiro grupo demonstrado, entre as visitas 1 e 2, um agravamento estatisticamente significativo, com média de 121.421 $\mu$ m, resultado que não foi estatisticamente significativo para os do segundo grupo, com média de 52.125 $\mu$ m.

## Tratamentos subsequentes

Pelo menos mais do que uma injeção de implante de dexametasona foi realizada em 43.1% dos pacientes, sendo que 25% dos pacientes receberam duas, 16.7% receberam três e 1.4% receberam quatro.

Apenas uma injeção foi realizada em 56.9% dos pacientes, sendo que 19.4 % dos pacientes não foram submetidos a mais nenhum tratamento, 18.1% trocaram o tratamento para bevacizumab, 6.9% para acetonido de triancinolona, 11.1 % para aflibercept e 1.4 % para acetonido de fluocinolona.

Aos 27 pacientes (37.5%) que alteraram a terapêutica, realizou-se uma análise relativamente a uma possível falência na terapêutica que motivasse esta troca, definida como permanência da espessura central da retina superior a 300  $\mu$ m durante o período de seguimento - 11 pacientes (40.7%) encontram-se inseridos neste grupo. Outros 11 pacientes (40,7%) demonstraram valores entre 300 $\mu$ m e 350 $\mu$ m, situando-se numa posição *borderline*. Apenas 6 pacientes (22.2%) demonstraram uma retina seca (valores iguais ou inferiores a 300 $\mu$ m).

## DISCUSSÃO

Este estudo visou a avaliação da eficácia e segurança da utilização na prática clínica do implante intravítreo de 0.7mg de dexametasona como terapêutica em pacientes com edema macular diabético, no Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de São João, no Porto. Em particular, foram avaliadas a acuidade visual e espessura central da retina, como parâmetros de eficácia, e a pressão intraocular e necessidade de medicação hipotensora como parâmetros de segurança, durante um período de seguimento de 3 $\pm$ 1 meses. Resultados de estudos idênticos realizados noutros países têm sido publicados recentemente, sendo descritas melhorias anatômicas e funcionais após a injeção com o implante de dexametasona

em diversos estudos com enfoque nos pacientes com edema macular diabético persistente.<sup>15-18</sup>

Todos os pacientes apresentavam edema macular diabético persistente apesar de terem recebido tratamento prévio. O tratamento subsequente com o implante intravítreo de dexametasona promoveu uma melhoria estatisticamente significativa na acuidade visual – média de 0.0944 logMAR entre as visitas 0 e 1 (p=0.000) e de 0.0804 logMAR entre as visitas 0 e 2 (p=0.001) - e na espessura central da retina - média de 285.11 $\mu$ m entre as visitas 0 e 1 (p=0.000) e de 202.056 $\mu$ m entre as visitas 0 e 2 (p=0.003). Estes dados demonstram que a eficácia deste tratamento é elevada pelo menos até 4 meses após a injeção, num grupo particularmente complicado de doentes (EMD persistente). Estes resultados encontram-se congruentes com os obtidos em ensaios clínicos com injeção do implante de dexametasona em pacientes com edema macular diabético.<sup>7</sup>

Relativamente ao perfil de segurança, o efeito adverso mais frequentemente observado foi o agravamento na pressão intraocular - aumento estatisticamente significativo, com média de 1.972mmHg entre as visitas 0 e 1 (p=0.000) e de 0.946mmHg entre as visitas 0 e 2 (p=0.032). Registamos aumentos da pressão intraocular para valores superiores a 21mmHg em 15.28% pacientes na visita 1 e em 0.03% na visita 2. 72.2 % dos pacientes necessitaram de medicação para baixar a pressão intraocular, tendo sido controlados com sucesso. Estes resultados encontram-se congruentes com os obtidos em ensaios clínicos com injeção do implante de dexametasona em pacientes com edema macular diabético.<sup>7</sup> Relativamente ao desenvolvimento e/ou progressão de catarata, dado 73.6% dos pacientes já terem sido submetidos a cirurgia de remoção de catarata com implantação de lente intraocular no olho estudado, e o restantes 26.4% terem já sido diagnosticados com catarata previamente à injeção com o implante, não foi possível a recolha de dados suficientes para chegar a uma conclusão definitiva sobre o risco.

Os resultados deste estudo confirmam os dados da literatura sobre a utilização na prática clínica e o efeito do implante de dexametasona. A terapêutica com anti-VEGF continua a ser a primeira linha para o tratamento do edema macular diabético; no entanto, uma proporção significativa dos pacientes não responde ao tratamento ou tem recorrência do edema macular diabético, com necessidade frequente de reinjeções, o que se pode tornar insustentável

a longo prazo. O implante intravítreo de dexametasona, tendo uma eficácia elevada durante pelo menos 4 meses, permite uma extensão do intervalo entre as injeções e promove uma maior *compliance* por parte dos pacientes. Adicionalmente, nos anos recentes, têm sido propostas associações entre a dexametasona e outras estratégias terapêuticas que podem promover melhorias estruturais na retina nestes pacientes.<sup>19,20</sup>

Este estudo apresenta limitações, nomeadamente a sua natureza retrospectiva, tendo os dados recolhidos sido limitados aos registos clínicos dos pacientes, o número da amostra ser limitado e o período de seguimento ser curto, fatores que dificultam o desenvolvimento de conclusões definitivas. Assim, estudos com amostras e períodos de seguimento superiores serão necessários para melhor caracterização da eficácia e segurança do implante intravítreo de dexametasona em várias populações de pacientes, na prática clínica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Idf.org. Diabetes Atlas; 2015; [consultado 2017 Fev14]. Disponível em: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. Semeraro F, Cancarini A, dell'Omo R, Rezzola S, Romano MR, Costagliola C. Diabetic Retinopathy: Vascular and Inflammatory Disease. *Journal of diabetes research*. 2015; 582060.
3. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye and vision*. 2015; 2: 17.
4. Gundogan FC, Yolcu U, Akay F, Ilhan A, Ozge G, Uzun S. Diabetic Macular Edema. *Pakistan journal of medical sciences*. 2016; 32(2): 505-10.
5. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *Journal of diabetes research*. 2016; 2156273.
6. Ger-portugal.com. 25 Perguntas e respostas: Retinopatia Diabética - novo paradigma de cuidados. GER - Grupo de Estudos da Retina, Portugal; 2012; [consultado 2017 Fev14]. Disponível em: <http://www.ger-portugal.com/>
7. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr., et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014; 121(10): 1904-14.
8. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Archives of ophthalmology*. 1985; 103(12): 1796-806.
9. Strain WD, Cos X, Prunte C. Considerations for management of patients with diabetic macular edema: Optimizing treatment outcomes and minimizing safety concerns through interdisciplinary collaboration. *Diabetes research and clinical practice*. 2017; 126: 1-9.
10. Stewart MW. Treatment of diabetic retinopathy: Recent advances and unresolved challenges. *World journal of diabetes*. 2016; 7(16): 333-41.
11. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011; 118(4): 615-25.
12. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013; 120(10): 2013-22.
13. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015; 122(10): 2044-52.
14. Sarao V, Veritti D, Boscia F, Lanzetta P. Intravitreal steroids for the treatment of retinal diseases. *TheScientificWorldJournal*. 2014; 989501.
15. Lam WC, Albani DA, Yoganathan P, et al. Real-world assessment of intravitreal dexamethasone implant (0.7 mg) in patients with macular edema: the CHROME study. *Clinical ophthalmology*. 2015; 9: 1255-68.
16. Dutra Medeiros M, Postorino M, Navarro R, Garcia-Arumi J, Mateo C, Corcostegui B. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2014; 231(3): 141-6.
17. Zucchiatti I, Lattanzio R, Querques G, et al. Intravitreal dexamethasone implant in patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2012; 228(2): 117-22.

18. Zalewski D, Raczynska D, Raczynska K. Five-month observation of persistent diabetic macular edema after intravitreal injection of Ozurdex implant. *Mediators of inflammation*. 2014; 364143.
19. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013; 120(9): 1843-51.
20. Panozzo G, Gusson E, Panozzo G, Dalla Mura G. Dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular edema: indications for a PRN regimen of treatment. *European journal of ophthalmology*. 2015; 25(4): 347-51.

---

## CONTACTO

Jorge Meira  
Departamento de Oftalmologia  
Centro Hospitalar Universitário de São João  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro  
4200-319 Porto  
E-mail: jorgesmeira@gmail.com

Os autores declaram que não existiram relações financeiras que possam ter enviesado o trabalho.