

Protocolos de Abordagem do Doente com Retinopatia Diabética do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Patient Management Protocols for Diabetic Retinopathy: Centro Hospitalar Universitário de Santo António

 Bernadete Pessoa^{1,2,#},  João Ponces Ramalhão^{1,#},  Miguel Afonso¹,  Filipa Caiado¹,  Tânia Borges¹,
 Maria João Furtado¹,  Miguel Lume¹,  João Coelho¹,  Nuno Correia¹,  Maria João Menéres^{1,3},
 Melo Beirão^{1,2},  Angelina Meireles^{1,3},  Pedro Menéres^{1,3}

¹ Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Serviço de Oftalmologia, Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Porto, Portugal

² Unit for Multidisciplinary Research in Biomedicine - Institute for the Biomedical Sciences Abel Salazar – University of Porto (UMIB - ICBAS - UP), Porto, Portugal

³ Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal

Co-primeiros autores / Joint first authors

Recebido/Received: 2023-05-03 | **Aceite/Accepted:** 2023-10-11 | **Published online/Publicado online:** 2025-11-26 | **Published/Publicado:** 2025-12-26

© Author(s) (or their employer(s)) and *Oftalmologia* 2025. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor(es) (ou seu(s) empregador(es)) e *Oftalmologia* 2025. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

DOI: <https://doi.org/10.48560/rspo.31122>

RESUMO

INTRODUÇÃO: A abordagem a doentes com retinopatia diabética apresenta-se como um desafio crescente a nível hospitalar. Sendo a principal causa de cegueira em idade activa, é fundamental identificar os doentes com diabetes em risco de desenvolver complicações oculares e prevenir as mesmas através dos tratamentos disponíveis. Para além disso, é necessária a adequação de uma população tão vasta a recursos hospitalares limitados, através de uma estratificação de doentes por risco e harmonização dos seus seguimento e tratamento.

MÉTODOS: Criação de 4 protocolos de actuação em doentes diabéticos seguidos em consulta de diabetes ocular no serviço de Oftalmologia do CHUdSA. Baseada numa revisão bibliográfica de forma a integrar a melhor evidência científica até à data e coordenar a mesma com a disponibilidade de integração desses mesmos seguimentos/exames complementares/tratamentos no serviço de oftalmologia do CHUdSA. Todos os protocolos foram desenhados pela secção de diabetes ocular e foram submetidos a validação por todo o serviço de oftalmologia do CHUdSA. Estes protocolos surgem como indicações gerais que não excluem uma atitude personalizada a cada doente.

RESULTADOS: Apresentamos os 4 protocolos desenhados e integrados na prática clínica no CHUdSA:

- Abordagem ao doente diabético na primeira consulta.
- Retinopatia diabética *red flag*,
- Tratamento com anti-VEGF intravítreo,
- Tratamento com corticóide intravítreo.

CONCLUSÃO: A retinopatia diabética é uma causa muito significativa de perda de visão e consumo de recursos hospitalares. Consideramos relevante a implementação de formas de actuação gerais para estes doentes para permitir homogeneização dos cuidados e adequação às necessidades práticas do nosso serviço. Salvaguardamos que os protocolos desenhados não se

sobrepõem a um tratamento individualizado e personalizado a cada doente.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Mellitus; Edema Macular; Injecções Intravítreas; Retinopatia Diabética.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Managing patients with diabetic retinopathy presents a growing challenge in hospitals. Being the leading cause of blindness in working-age individuals, it is essential to identify diabetic patients at risk of developing ocular complications and prevent them through available treatments. In addition, it is necessary to adapt to a large population with limited hospital resources through patient stratification by risk and harmonization of their follow-up and treatment.

METHODS: Creation of 4 action protocols for diabetic patients followed in ocular diabetes consultation at the Ophthalmology service of CHUdSA. Based on a bibliographic review to integrate the best scientific evidence to date and coordinate it with the availability of integration of these same follow-up/complementary exams/treatments in the Ophthalmology service of CHUdSA. All protocols were designed by the ocular diabetes section and were submitted for validation by the entire Ophthalmology service of CHUdSA. These protocols are general indications that do not exclude a personalized approach to each patient.

RESULTS: We present the 4 protocols designed and integrated into clinical practice at CHUdSA:

- Approach to the diabetic patient in the first consultation.
- Red flag diabetic retinopathy,
- Treatment with intravitreal anti-VEGF,
- Treatment with intravitreal corticosteroids.

CONCLUSION: Diabetic retinopathy is a significant cause of vision loss and hospital resource consumption. We consider it relevant to implement general forms of action for these patients to allow homogenization of care and adaptation to the practical needs of our service. We ensure that the designed protocols do not overlap with individualized and personalized treatment for each patient.

KEYWORDS: Diabetes Mellitus; Diabetic Retinopathy; Intravitreal Injections; Macular Edema.

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus é considerada uma doença epidémica. Um em cada três diabéticos apresenta algum sinal de retinopatia diabética (RD) e, entre estes, um em cada três tem RD que coloca a visão em risco. O edema macular diabético (EMD) está presente em 6%-7% dos pacientes com diabetes e a retinopatia diabética proliferativa (RDP) em 7,5%.^{1,3} O EMD é a principal causa de cegueira evitável na população ativa.⁴

A abordagem destes doentes é atualmente um desafio crescente para as instituições hospitalares em todo mundo.⁵

A primeira linha terapêutica intravítreia (IV), no EMD, são os agentes anti-VEGF (fator de crescimento vascular endotelial). A corticoterapia IV surge geralmente como segunda linha, embora haja indicações para a sua utilização mais precoce.⁶

Nem todos os doentes têm o mesmo risco de cegueira nem o mesmo potencial de recuperação visual, sendo essencial uma estratégia de atuação personalizada, no tempo certo.

Neste sentido, o Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA), em

outubro de 2021, iniciou a implementação de protocolos de atuação com base num modelo de avaliação multimodal, baseado no estado da arte, no que diz respeito à evidência científica. No decurso da concretização deste projeto, em novembro de 2022, começou a funcionar a Clínica de Injeções Intravítreas.

MÉTODOS

PARTE 1

Serão apresentados os 4 protocolos de atuação criados para doentes diabéticos cujo racional será exposto na discussão.

Salienta-se que estes protocolos surgem como indicações gerais e não excluem uma atitude personalizada e dirigida a cada olho, de cada doente.

PARTE 2

Será apresentado um algoritmo sumário, simplificado, do circuito do doente diabético desde a sua referenciado

para diagnóstico, estadiamento e tratamento, com particular destaque para a Clínica de Injeções.

RESULTADOS

PARTE 1 – PROTOCOLOS DE ABORDAGEM E TRATAMENTO DO DOENTE DIABÉTICO.

PROTOCOLO 1 (Fig. 1)

ABORDAGEM AO DOENTE DIABÉTICO NA CONSULTA DE DIABETES OCULAR.

1. Factores de risco.

a. Identificação de factores de risco individuais.

É essencial determinar factores de risco que possam influenciar a progressão da retinopatia diabética de cada doente de forma a corrigir os fatores modificáveis.

b. Controlo de factores de risco individuais.

O controlo dos factores de risco sistémicos como hiperglicemia, hipertensão arterial (HTA), insuficiência renal e dislipidemia podem influenciar favoravelmente o curso da doença. O controlo glicémico para valores de HbA1c < 7% deve ser preconizado, através de uma abordagem médica multidisciplinar.

c. Após indicação para referenciação a consulta especializada.

Está indicado fazer-se estudo analítico base e anual com HbA1C, hemograma, função renal com despiste e quantificação de microalbuminúria e perfil lipídico. O seguimento do doente por medicina geral e familiar e/ou endocrinologia deve ser garantido.

2. Avaliação na consulta de diabetes ocular.

a. Exame oftalmológico completo.

Em todos os doentes diabéticos deve ser realizado um exame oftalmológico completo incluindo fundoscopia sob midriase farmacológica, de forma a permitir o estadiamento rigoroso da retinopatia diabética.

b. Exames complementares para estadiamento

b1. Na baseline

- Retinografia multicolor 55°* e ultra-widefield (UWF) (Optos®)
- Tomografia de coerência óptica (OCT) macular 20x20°* e OCT 55x35°*
- OCT-A*
- OCT papilar*

b2. Em todas as consultas de seguimento

- OCT macular 20x20°*
- OCT papilar*

b3. Anualmente (ou sempre que necessário)

- Retinografia multicolor 55°* e UWF (Optos®)
- OCT 55x35°*
- OCT-A *

* Spectralis Heidelberg®

c. Indicações para angiografia fluoresceínica (UWF – California-Optos®, sempre que possível)

Este exame deve ser efetuado na avaliação inicial do doente diabético, sempre que possível ou sempre que clinicamente justificado (Fig. 1).

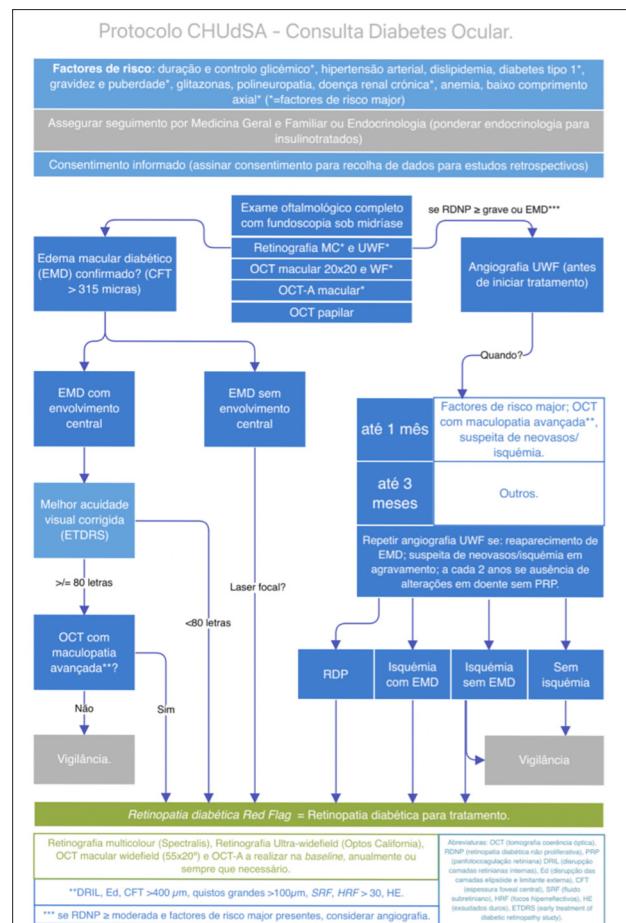


Figura 1. Algoritmo da consulta de diabetes ocular.

A avaliação em consulta⁷:

- Se sem RD aparente e sem edema macular → 1-2 anos
- Se RDNP (retinopatia diabética não proliferativa) leve → cada 9-12 meses (com base nos factores de risco e avaliação multimodal)
- Se RDNP moderada → cada 3-6 meses
- Se RDNP grave → < 3 meses
- Se RDP → < 1 mês (com abordagem terapêutica a iniciar em menos de um mês, de acordo com o algoritmo opções terapêuticas em red flag)
- Se EMD → de acordo com algoritmos de tratamento.

PROTOCOLO 2 (Fig. 2)

RETINOPATIA DIABÉTICA RED FLAG.

Definimos doença *red flag* aquela que, no contexto de RD, requer algum tipo de intervenção terapêutica a curto prazo, seja ela fotocoagulação laser, injeções intravítreas ou vitrectomia.

1. EMD tracional e MAVC <= 6/10.

- a. Se existir RDP associada – fazer anti-VEGF (preferencialmente 3 a 5 dias antes - máximo 8 dias) e depois vitrectomia (precoce se tração macular e doença avançada).

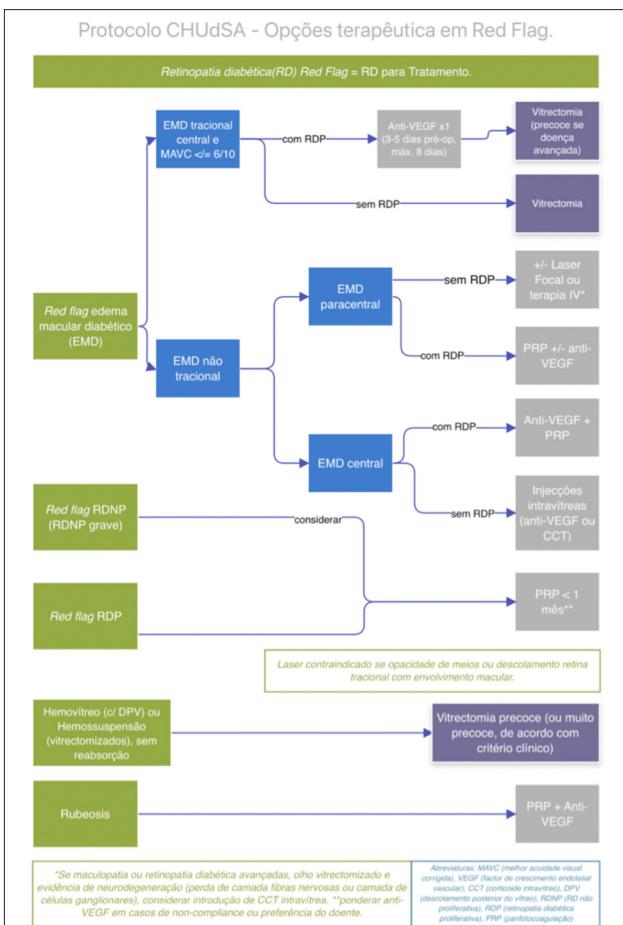


Figura 2. Algoritmo – opções terapêuticas gerais em RD red flag.

b. Se ausência de RDP – considerar vitrectomia. Pode aplicar-se terapia IV como prova terapêutica nos casos de membranas epirretinianas (MERs) sem distorção/tração significativa da superfície retiniana.

2. RDNP grave e/ou isquemia periférica sem NV.

Em casos de RDNP de alto risco de progressão para RDP e antecipação de má *compliance* por parte do doente, a realização de panfotocoagulação retiniana com laser (PRP) pode ser uma opção.

Consideramos a realização de laser periférico dirigido às áreas isquémicas periféricas em casos de EMD persistente.

3. RDP sem tração macular e sem descolamento de retina (DR)

A presença de neovascularização retiniana é uma indicação para realização de PRP em menos de 1 mês. Ponderar em doentes *non-compliant*s ou preferência do próprio injeções anti-VEGF. Na presença de EMD, recomenda-se tratamento combinado com anti-VEGF, para melhor controlo do edema.

4. Rubeosis da íris

Indicação para PRP em associação com anti-VEGF (com controlo da pressão intra-ocular entre o 1º e o 3º dia).

5. Sangue na cavidade vítreo

Perante a presença de hemovítreo ou hemossuspensão

em um olho vitrectomizado, sem absorção em algumas semanas, é aconselhável uma vitrectomia precoce ou mesmo muito precoce, em regime de urgência diferida, de acordo com critérios clínicos e a escala semanal da equipa de vitrectomia, especialmente se houver evidência de descolamento de retina (DR).

PROTOCOLO 3 (Fig. 3)

EMD – TRATAMENTO COM ANTI-VEGF INTRA-VÍTREO.

1. Método de avaliação da resposta à dose de carga (3 injeções).

A avaliação da resposta à dose de carga deve ser realizada 4 a 6 semanas após a 3ª injeção do anti-VEGF, dependendo do fármaco em questão (6 semanas para o brolucizumab). Recomenda-se que o doente faça 3 injeções mensais de anti-VEGF, com avaliação após a loading dose e injeção no dia da 4ª injeção com eventual *switch* terapêutico precoce se resposta desfavorável (consultar critério em baixo) na visita subsequente.

Protocolo CHUdSA - Tratamento intra-vítreo com anti-VEGF.

Edema macular diabético (EMD) Red Flag = iniciar injeções intravítreas

Anti-VEGF (1ª linha: ranibizumab RBZ, afiblertcept AFL, brolucizumab* BRZ, faricimab FAR; 2ª linha: bevacizumab BEV)

Excepções: vitrectomizados, redução de burden, contraindicação anti-VEGF, má compliance, componente inflamatório maior**.

*Aguardar autorização INFARMED.

Corticóide intravítreo (CCT).

Loading Dose.

RBZ, AFL, BEV ou FAR: q6s 3x.

BRZ: q6s 3x.

Avaliar resposta 4-6 semanas após loading dose.

Resposta total (CFT < 300 µm)

Se 85 letras ETDRS ou MAVC estável em 2 visitas consecutivas antes das 24 semanas.

Suspensão + "Extensão" em consulta.

Resposta favorável (>20% redução CFT).

Mantém anti-VEGF q6s até normalização anatômica (CFT < 300 µm).

Normalização anatômica + Critérios para extensão

Treat and Extend***

BRZ

Sem EMD

Considerar suspensão.

Fez 6 ou mais injeções nos últimos 12 meses (ao final de 2 anos de anti-VEGF)?

Não

Mantém anti-VEGF.

Sim

Ponderar switch para CCT.

Abreviaturas: VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), ETDRS (early treatment diabetic retinopathy study), MAVC (melhor acuidade visual central), CCT (controle intravítreo), HRF (foco hiperreflexivo).

**Se presença de maculopatia avançada e biomarcadores associados a exsudação e inflamação aumentados (quistos grandes, HRF >30, exsudatos duros, líquido sub-retiniano central), ponderar CCT intravítreo.

***RDNP ligeira, CFT <300 µm, poucos quistos INL, sem isquemia significativa + extensão standard; restantes = 3 injeções no regime de extensão. Sempre que se tenha que voltar ao step anterior, faz loading 3 injeções. Considerar intervalos de extensão de 1 semana em edemas mais severos.

Figura 3. Algoritmo tratamento com anti-VEGF.

Definimos 3 grupos de resposta à dose de carga com anti-VEGF intravítreo:

- Resposta total: normalização anatómica.
- Resposta favorável: redução $\geq 20\%$ CFT (*central foveal thickness*).
- Resposta desfavorável: redução $< 20\%$ CFT.

2. Tratamento personalizado face ao tipo de resposta?

Definimos diferentes abordagens de acordo com a resposta à dose de carga.

- **Resposta total** e MAVC de 85 letras ou estabilidade MAVC em 2 visitas consecutivas nas primeiras 24 semanas: suspensão e extensão em consulta, sem recorrer a novas injeções se esta resposta for mantida.
- **Resposta favorável:** manter anti-VEGF a cada 4-6 semanas até atingir uma normalização anatómica e MAVC possível ou pelo menos estável em 2 visitas consecutivas, depois adotar regime de *treat-and-extend* com intervalos de acordo com fármaco em questão.

o Estratégia de extensão.

- **Os intervalos de extensão preconizados** são de 2 em 2 semanas, portanto com injeção a cada 4 a 6 – 8 – 12 – 16 a 20 semanas. Considerar 1 semana de intervalo de extensão nos edemas mais severos.
- Se RDNP ligeira, CFT $< 400 \mu\text{m}$, poucos quistos ou espessura pouco aumentada na camada nuclear interna e isquemia retiniana pouco significativa fazer extensão *standard*. Nos outros casos fazer 3 injeções em cada intervalo de extensão.
- **Quando houver recidiva** – recomenda-se retrocesso para o intervalo de tratamento anterior com 3 injeções nesse regime (ver após a primeira injeção para ponderação de necessidade de maior encurtamento dos intervalos). Se resposta desfavorável: avaliar importância de outros fatores (fatores sistémicos, isquemia, fibrogliose macular), controlar fatores sistémicos modificáveis e ponderar *switch* para CCT IV.
- **Resposta desfavorável:** ponderar um *early switch* para CCT ou então um *switch* para os novos anti-VEGF, se não usados inicialmente.

PROTOCOLO 4 (Fig. 4)

EMD – TRATAMENTO COM CORTICOIDE INTRAVÍTREO.

1. Indicações para corticoide intravítreo.

Em doentes que apresentam resposta favorável à *loading* dose que se mantêm dependentes de anti-VEGF, podemos ponderar *switch* para CCT, particularmente, se no final de dois anos de tratamento os doentes fizeram 6 ou mais injeções de anti-VEGF nos 12 meses anteriores, para redução do *burden* de injeções. Casos em que CCT IV possa ser considerado em primeira linha estão elencados no protocolo.

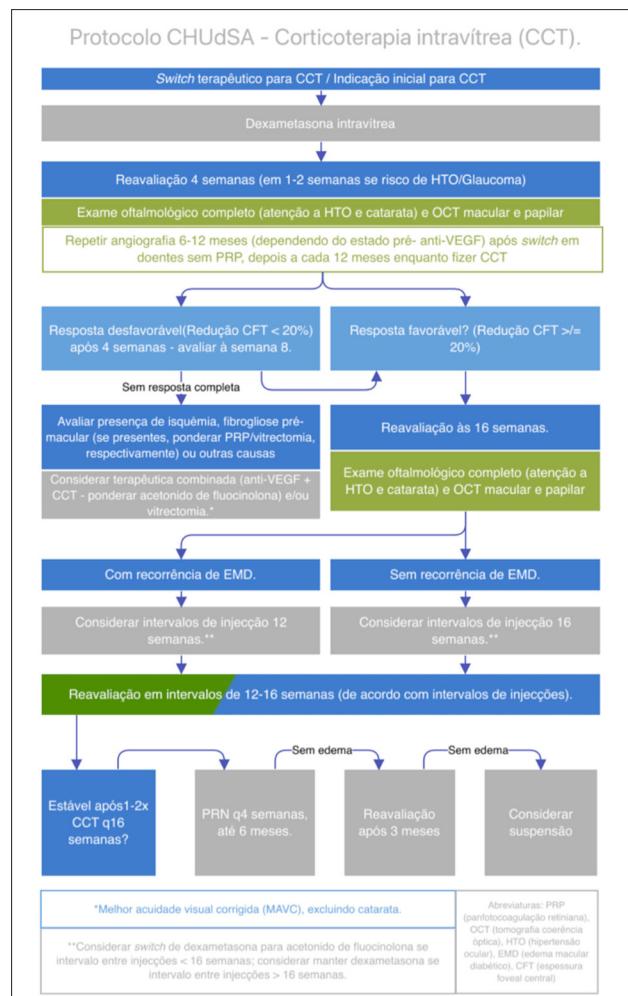


Figura 4. Algoritmo corticoterapia intravítrea.

2. Implante de dexametasona e metodologia de seguimento e avaliação de resposta.

O implante de dexametasona (DEXi) é a primeira linha quando houver indicação para terapêutica com CCT. Deve ser feita uma consulta subsequente à 4^a semana para avaliação da PIO (entre a 1^a - 2^a semana, se sob colírios anti-hipertensores) e da resposta anatómica.

3. Implante de acetonido de fluocinolona e metodologia de seguimento e avaliação de resposta.

Considera-se *switch* de DEXi para FAc se o intervalo necessário entre injeções para manter o edema controlado for inferior a 16 semanas, ou se necessidade de terapia combinada com anti-VEGF (ou DEXi, se ausência de resposta com a combinação FAc e anti-VEGF).

A avaliação é feita ao primeiro mês e depois a cada 3 meses. Se aumento de PIO os intervalos de seguimento são encurtados em conformidade.

Corticoterapia intra-vítreia em doentes com glaucoma

Nos doentes com glaucoma, a corticoterapia é considerada se não for possível o controlo do edema macular. Nestes casos é feita uma abordagem individualizada em conjunto

com a secção de glaucoma, sendo preconizada a manutenção de uma PIO alvo concomitantemente ao controlo do edema de modo a ser evitada a perda de camada de células ganglionares (razão principal para ser efetuado OCT papilar em todas as avaliações do doente com retinopatia diabética).

O tratamento com laser SLT é considerado quando existe subida da PIO ou esta atinge valores *borderline* de normalidade, no contexto de terapêutica médica máxima associada à corticoterapia. Se o SLT não for eficaz no controlo da PIO avança-se para outras técnicas cirúrgicas, sendo a escolha individualizada de acordo com a PIO alvo e outras características do doente, podendo variar desde cirurgia minimamente invasiva, filtrante, tubos, cicloablativa, entre outras.

PARTE 2 – CIRURGIA DE CATARATA EM DOENTES DIABÉTICOS.

Recomenda-se cirurgia de catarata se condicionar diminuição da acuidade visual e limitação nas atividades de vida diária ou se impossibilitar a visualização do fundo ocular.

Se possível, fazer a cirurgia de catarata quando RD ou EMD estáveis.

- Pré-tratar EMD (com anti-VEGF ou CCT) e RDNP severa / RDP (com PRP).
- Se não for possível fazer estadiamento ou controlar RD/EMD pre-operatoriamente, fazer anti-VEGF (se dados a favor de isquemia retiniana significativa/ RDP) até 1 semana antes ou intra-operatoriamente, ou CCT até 30 dias antes ou intra-operatoriamente.
- Se sinais de maculopatia avançada com CFT>400 um, considerar terapêutica combinada (anti-VEGF pré-cirurgia e CCT intra-operatoriamente).
- Se EMD controlado com determinado espaçamento de tratamento intravítreo, a cirurgia é feita no período de janela terapêutica, mantendo-se as injeções agendadas. Se coincidência da cirurgia com a data de injeção agendada ambas são realizadas simultaneamente.

PARTE 2 - Circuito do doente diabético em consulta ou tratamento - Clínica de Injeções (Fig. 5)

Na Clínica de Injeções, são efetuados os exames necessários para a gestão da escolha e frequência dos tratamentos, a consulta de oftalmologia e o tratamento, no mesmo local e de modo sequencial, com equipa multidisciplinar de médicos, técnicos de ortótica, enfermeiros e assistentes operacionais. Um técnico de ortótica realiza a pré-consulta com avaliação da MAVC com buraco estenopeico, medição da pressão intraocular (PIO), com tonometria de sopro, e realização de OCT macular e papilar. De seguida tem lugar a consulta de oftalmologia, durante a qual é feita a biomicroscopia, avaliada a PIO de aplanação (nos casos de PIO sopro *borderline* ou duvidosa) e realizada a fundoscopia. De seguida é feita a escolha do fármaco intravítreo a administrar e a frequência dos tratamentos em regime *treat and extend*, com base na avaliação médica e exames. Se for necessário algum exame ou tratamento adicional, como OCTA,

angiografia, laserterapia ou vitrectomia, é feito o encaminhamento para as localizações respetivas, fora do espaço físico da Clínica de Injeções.

Círculo do Doente Diabético/com Edema Macular Diabético no CHUdSA

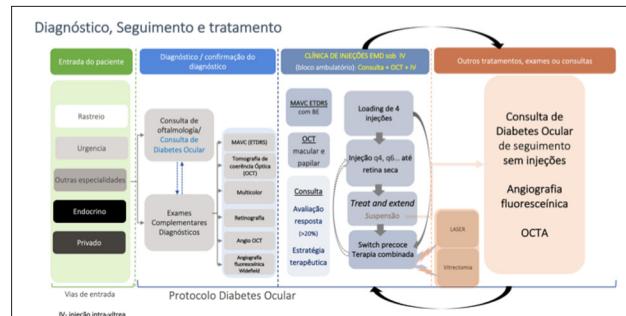


Figura 5. Organograma da clínica de injeções CHUdSA.

DISCUSSÃO

Com base em estudos populacionais de larga escala e meta-análises, consideram-se fatores de risco para o desenvolvimento e progressão da RD e/ou EMD: duração da diabetes mellitus, mau controlo glicémico, hipertensão, dislipidemia, nefropatia, tratamento com insulina, diabetes mellitus tipo 1, idade jovem, baixo comprimento axial (hipermetropia), anemia, apneia do sono, uso de glitazonas e gravidez.^{1,7-9} O controlo glicémico para valores de HbA1c < 7% reduz o risco de progressão da retinopatia diabética em doentes com diabetes tipo 1 e tipo 2.¹⁰ Contudo, é essencial considerar o contexto psicossocioeconómico, bem como características individuais, como a idade e duração da DM ou outras comorbilidades, como a doença cardiovascular, na adequação do alvo glicémico ideal.¹¹ O controlo lipídico aparenta reduzir o desenvolvimento de exsudados duros e migração lipídica subfoveal.¹² Devido à natureza multifatorial e sistémica do EMD, todos os fatores de risco sistémicos modificáveis mencionados devem ser levados em consideração na abordagem do EMD, especialmente em casos de EMD persistente ou refratário.¹³

Segundo *guidelines* internacionais,¹⁴ na definição de EMD consideram-se 2 sub-tipos principais, tracional e não tracional.⁶ De acordo com o consenso da European School for Advanced Studies in Ophthalmology (ESASO) considera-se a presença EMD quando a CFT é superior a 315 µm, com base na evidência da CFT ser normal para espessuras inferiores a 320 µm em homens e a 305 em mulheres, em doentes com diabetes e sem retinopatia ou RD ligeira (usando como referência OCT Spectralis, Heidelberg).¹⁵⁻¹⁷

Relativamente ao tratamento anti-VEGF, 1ª linha de tratamento no EMD, existem atualmente 2 grupos de fármacos anti-VEGF, aprovados pela FDA e EMA para o tratamento do EMD não tracional: os anti-VEGF de 1ª geração, ranibizumab, RBZ (Lucentis®; Genentech) na dose 0,5 mg (estando nos Estados Unidos aprovada a dose 0,3 mg exclusivamente para regime mensal) e afibercept, AFL (Eylea®;

Regeneron) na dose 2 mg - ambos comparticipados pelo Infarmed; e dois novos anti-VEGF, o brolucizumab, BRZ (Beovu®, Novartis) na dose 6 mg e o anti-corpo biespecífico, faricimab, FAR (Roche, Genentech), na dose 6 mg – ambos a aguardar participação. Estes dois novos anti-VEGF provaram ser seguros e ter eficácia superior, permitindo maior extensão dos intervalos de tratamento.^{18,19} O bevacizumab, BEV (Avastin®; Genentech), embora *off-label* para o tratamento do EMD, pelo seu menor custo e aceitável eficácia, tem-se tornado difusamente aceite como opção terapêutica no EMD, na dose 1,25 mg.²⁰ Contudo, segundo uma sub-análise do protocolo T, o risco de desenvolvimento de EMD crónico e persistente (associado a um pior resultado funcional) é superior com BEV, comparativamente ao AFL (0,5 mg) e ao RBZ (0,3 mg- dose aprovada pela FDA para regime mensal e não de acordo com a atividade da doença – regime usado no protocolo T), para doentes com perda moderada a grave da acuidade visual (AV 20/50 - 20/320).²¹ Também de acordo com uma sub-análise do DRCR.net protocol I, uma resposta robusta ($\geq 20\%$), após uma dose de carga de 3 injeções mensais IV de RBZ, está associada a uma melhoria significativa na acuidade visual após 3 anos de seguimento, em comparação com uma resposta anatômica precoce de 3 injeções IV mais limitada ($< 20\%$ de redução da espessura), apesar de serem habitualmente necessárias 5-6 injeções dose de carga para se atingir acuidade visual máxima em 90%-95% dos doentes.^{22,23}

Também existe evidência de que o maior ou menor ganho visual após 3 injeções IV se mantém ao longo de 3 anos de tratamento.²¹ Pelo descrito, se antecipa, no mínimo, esta reprodutibilidade obtida através da resposta precoce a uma dose de carga também com os novos fármacos (nos regimes testados nos respetivos ensaios pivotais que levaram à sua aprovação, a cada 4 semanas para o FAR e a cada 6 semanas para o BRZ). Contudo, a inibição do VEGF obtida não será suficiente em 100% dos casos. Após 6 injeções intravítreas consecutivas com anti-VEGFs de 1ª geração, 40%-60% dos olhos mantêm EMD persistente pelo que outros mediadores, nomeadamente de natureza pro-inflamatória, ou hipoteticamente níveis superiores de VEGF, poderão estar na base da ausência de resposta aos anti-VEGF, aqui designados de 1ª geração.²⁴

Assim, se a terapia com anti-VEGF estiver contraindicada (eventos cardiovasculares ou tromboembólicos recentes, gravidez e aleitamento), se existir antecipação de necessidade de uma grande sobrecarga de tratamentos intra-vítreos pela maior severidade da RD, má adesão ao tratamento, nos olhos vitrectomizados ou se observada ineficácia (parcial ou total) com a terapia anti-VEGF, deve ponderar-se a introdução da terapia IV com CCT.²⁵⁻²⁸

Considera-se que eventos cardiovasculares devem contraindicar terapêutica com anti-VEGF nos três meses seguintes ao mesmo, no mínimo, recomendando-se de forma geral que se aguardem 6 meses.²⁹

De entre os corticóides disponíveis para terapêutica IV incluem-se o implante de dexametasona (DEXi), (Ozurdex®; Abbvie), o implante de fluocinolona acetonido (FAc), (Iluvien®; Alimera Sciences), e a triamcinolona intra-vítreia (TA) (tratamento *off-label*).³⁰

As injeções IV de TA habitualmente têm de ser aplicadas a cada 2-4 meses para manter a sua eficácia. Deste modo, para permitir maior duração de ação e extensão dos intervalos de tratamento, sugeriram formulações sobre a forma de implantes de libertação prolongada, que representam atualmente os CCT IV recomendados,³¹ à exceção dos casos em que exista afaquia, fragilidade zonular ou capsular.³²

O implante biodegradável de libertação prolongada de 0,7 mg de dexametasona, DEXi, tem uma duração de ação média que varia entre os 4 e os 6 meses e menor associação a aumento de PIO relativamente à TA (32,1% vs 15,3%).^{33,34}

O implante, não biodegradável, de 0,19 mg de fluocinolona acetonido permite uma libertação terapêutica contínua de 0,2 µg/dia do fármaco até 36 meses e, durante esse período, permite uma estabilidade da concentração do fármaco no humor aquoso, com um perfil de libertação relativamente estável (cinética de ordem zero).³⁵

O implante de DEXi será o mais indicado para os doentes para anti-VEGF, enquanto o implante de FAc estará indicado para casos de EMD mais crónico, resistente ou em que seja necessário aplicar terapia combinada.³²

Apesar da terapêutica com fotocoagulação laser macular ter sido relegada para segundo plano, ainda se lhe reconhece um papel quando não existe resposta completa à terapia intra-vítreia.^{5,25}

Embora a abordagem com laser periférico nas áreas isquémicas da retina como complemento do tratamento do EMD seja ainda controversa, muitos autores têm proposto a panfotocoagulação (PRP) na média e extrema periferia como terapia adjuvante para reduzir os níveis de VEGF e citoquinas produzidos.^{3,36,37}

Além disso, com base em várias séries de casos e estudos com amostras menos robustas, considera-se existir um papel para a aplicação de fotocoagulação dirigida (*targeted retinal photocoagulation, TRP*) guiada por angiografia fluoresceínica (WF-AF) de forma a obter uma redução da sobrecarga de tratamentos IV.³⁸⁻⁴¹

Nos doentes com anormalidades da interface (presença de tração vitreo-macular, TVM, ou membranas epi-retinianas, MER, envolvendo a área macular central – edema macular diabético tracial - EMDt) a condicionar tração macular, a vitrectomia está indicada.^{6,42} Não existe consenso relativamente às vantagens da vitrectomia quando não existe tração evidente.⁴³ Contudo, tendo em conta a patogénese do EMD e o potencial efeito da vitreopatia diabética perante uma tração epirretiniana excêntrica, uma adesão vitreo-macular focal ou mesmo quando não existe tração evidente, na presença da ineficácia perante tratamento intra-vítreo, laserterapia ou controlo de outros potenciais fatores, a vitrectomia pode ser considerada opção terapêutica.^{44,45} Tendo em conta que a adesão vítreo ao polo posterior é extremamente comum nos doentes com EMD, não sendo esta muitas vezes corretamente avaliada com a metodologia SD-OCT 20x20° *standard*, a tecnologia SD-OCT 55x35°, de campo mais amplo, deve ser considerada para melhor decisão terapêutica, pelo menos na *baseline* ou se agravamento do EMD durante o processo de tratamento.^{46,47} Em caso de dúvida do papel da tração na abordagem do EMD pode fazer-se prova terapêutica com injeção IV para ajudar na

decisão.⁴⁸ Quando coexiste EMD e RDP, deve ser usada terapia intra-vítreia com anti-VEGF pré-vitrectomia, para se reduzir o risco de sangramento intra e pós-operatório, facilitar a disseção e remoção da MER e reduzir o tempo operatório, 3-5 dias antes (máximo 8 dias antes) para diminuir o risco de descolamento tracional, quando existe tração evidente.⁴⁹ O uso de CCT ou antiVEGF IV pré-operatório para controlo do edema, dado não parecer interferir na recorrência a médio-longo prazo, pode ser considerado nos EMD mais severos para melhor controlo do mesmo nos 3 primeiros meses após cirurgia.⁵⁰

A classificação da severidade da maculopatia com base no SD-OCT do grupo de consenso ESASO veio trazer novos biomarcadores prognósticos e preditivos na abordagem do EMD. Esta classificação acentua em 7 parâmetros morfológicos essenciais, sob o acrónico **TCED/HFV** (*T – grau de espessura; C – tamanho dos quistos intra-retinianos, IRC; E – integridade da linha elipsóide e membrana limitante externa; D – presença de DRIL; H – presença e número de HRF, HRF; F - presença de líquido sub-retiniano; V – relação vítreo-retiniana*).¹⁵

De acordo com esta classificação e com base na literatura, EMDs com CFT menores (<400 µm), IRC pequenos (<100 µm), camadas E intactas, ausência de DRIL, baixo número de HRF (<30) e ausência de líquido sub-retiniano (SRF) são indicadores de um estadio mais precoce de maculopatia com melhores e mais precoces respostas à terapia intra-vítreia. Em oposição, o agravamento destes biomarcadores está associado potencialmente a doença inflamatória cumulativa, mais crónica e mais severa, esperando-se por esse motivo maior benefício ou necessidade em tratar com CCT ou terapia combinada.⁵¹⁻⁵³

Em edemas crónicos não respondedores ao anti-VEGF ou CCT de curta duração, a conjugação de CFT maiores, maior número de HRF e a presença de SRF têm também sido associadas à necessidade de tratamento combinado de anti-angiogénico e implante de FAc.^{54,55}

A desagregação da barreira hematorretiniana (BHR) no EMD é responsável por exsudação lipídica e proteica acentuada, clinicamente denominada de exsudados duros (HE).^{56,57}

Corticóides intravítreos (triamcinolona, implantes de dexametasona) reduzem significativamente os HE em pacientes com EMD, especialmente quando os exsudados são subfoveais.⁵⁸

A hiperglicemias crónica induz um processo de inflamação de baixo grau, degeneração neuronal da retina, lesões vasculares e comprometimento de diversos tipos de células. As células ganglionares da retina (CGRs) são as primeiras células afetadas e possuem a maior taxa de apoptose.⁵⁹

A retina dos doentes diabéticos é particularmente suscetível ao EMD. A neurodegeneração é um evento precoce na RD, refletido no adelgaçamento da retina interna devido à apoptose de células ganglionares com diminuição da espessura da CCG (camada de células ganglionares) e CFN (camada de fibras nervosas), mesmo antes das lesões microvasculares serem evidentes. A observação de que a espessura da retina interna diminui ainda mais nos olhos submetidos a vitrectomia enfatiza a necessidade de cuidados especiais durante o tratamento do EMD nesses olhos.⁶⁰

Esta evidência enfatiza o papel dos corticoides no arse-

nal de tratamento do EMD e RD, através da sua ação anti-inflamatória, efeitos diretos nas proteínas das *tight-junction*, ações antiangiogénicas e neuroprotectoras.⁶¹

Existe também consenso internacional para inicio de tratamento do EMD para acuidades visuais <=6/10.⁶ Embora o protocolo V do DCRC.net nos indique a possibilidade de vigilância em doentes com EMD e AV > 20/25, as características da base da população do estudo incluíam doentes com RD e EMD ligeiros (média de 311 µm de CFT), e HbA1c de 7,6% de média.^{62,63} Tendo em conta a análise feita anteriormente e estudos realizados em doentes com boa AV (20/25), neste subgrupo de doentes, consideramos também iniciar tratamento mais precocemente se EMD com CFT > 400 µm, quistos > 100 µm ou SRF, características associadas a maior dificuldade de controlo do edema com maior sobrecarga terapêutica, por conseguinte com um risco aumentado de progressão de doença.⁶⁴

Existe evidência de que a cirurgia de catarata está associada a um aumento da incidência de EMD (risco de 1,8% em olhos sem RD e 6,6% em olhos com RD avançada) ou agravamento da RD, particularmente, se existir EMD prévio. Por isso é relevante uma seleção criteriosa de doentes diabéticos candidatos a cirurgia de catarata.⁶⁵⁻⁶⁶

As publicações mais recentes, com base na conjugação de diferentes biomarcadores, como a acuidade visual,⁶⁷ biomarcadores imagiológicos (retinografia,⁶⁸ tecnologia multicolor,⁶⁹ SD-OCT,¹⁵ OCTA^{70,71} e tecnologia *ultra-widefield*⁷²), em conjugação com novos conhecimentos no universo dos biomarcadores bioquímicos e inteligência artificial, trouxeram valor prognóstico e preditivo acrescido à integração de uma avaliação multimodal na abordagem da RD e EMD.⁷³ Sistemas de classificação prévios como (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Severity* (ETDRS), *Diabetic Retinopathy Severity Scale* (DRSS), e a classificação clínica International^{74,75} não avaliam objetivamente o estado de perfusão macular e periférica, microestrutura macular, neurodegeneração retiniana nem a influência do estado do vítreo/interface vítreo-retiniana. Para um mesmo DRSS score existe uma diferente prevalência da principal via implicada no desenvolvimento da RD e do edema macular.⁷⁶ A tecnologia *ultra-widefield* permite detetar as lesões de RD que estão presentes fora dos campos ETDRS standard, que existem em 30% a 40% dos olhos. Em 10% dos doentes, estas lesões encontram-se exclusivamente na extrema periferia. Adicionalmente, as lesões predominantemente periféricas têm sido associadas a um nível de maior severidade de RD em 9%-15% dos olhos, podendo aumentar o risco de progressão da RD em 3%-4%.^{77,78} Do mesmo modo, o OCTA consegue detetar lesões de RD, como microaneurismas ou má perfusão macular, mesmo em olhos diabéticos sem lesões de RD clinicamente observáveis (na fundoscopia ou retinografia), ao permitir a avaliação do plexo capilar profundo, contrariamente à AF.^{79,80}

CONCLUSÃO

Na abordagem da RD é essencial tratar precoce, atempada e adequadamente, com base num modelo de atuação

multimodal que permita um correto estadiamento, bem como controlo da doença de forma mais eficaz, com menor sobrecarga de consultas e tratamentos, maior adesão à terapêutica e redução de custos.

DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO / CONTRIBUTORSHIP STATEMENT

JR, BP: Redação, pesquisa bibliográfica e revisão.
 MA, FC, TB, MJF, ML, JC, NC: Revisão.
 MJM, MB, AM, PM: Supervisão.
 Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

JR, BP: Original draft, literature research, review and editing.
 MA, FC, TB, MJF, ML, JC, NC: Review and editing.
 MJM, MB, AM, PM: Supervision.
 All authors approved the final version to be published.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

- Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100:298-305. doi: 10.1016/j.diabres.2013.01.011.
- Standl E, Khunti K, Hansen TB, Schnell O. The global epidemics of diabetes in the 21st century: Current situation and perspectives. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26: 7-14. doi: 10.1177/2047487319881021.
- Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40:412-18. doi: 10.2337/dc16-2641.
- Xie J, Ikram MK, Cotch MF, Klein B, Varma R, Shaw JE, et al. Association of diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135:586-93. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0988.
- Abreu AC, Lages V, Batista P, Ribeiro A, Menéres P, Pessoa B. First 5 years of Implementation of Diabetic Screening Program in Centro Hospitalar do Porto. *Rev Bras Oftalmol.* 2017;76:295-9.
- Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica.* 2017;237:185-222. doi: 10.1159/000458539.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 1984;91:1464-74. doi: 10.1016/s0161-6420(84)34102-1.
- Maglia SF, Bardisi W, Al Attah M, Khorsheed MM. The prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in selected primary care centers during the 3-year screening intervals. *J Family Med Prim Care.* 2018;7:975-81. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_85_18.
- Martinho AC, Marques IP, Messias AL, Santos T, Madeira MH, Sousa DC, et al. Ocular and Systemic Risk Markers for Development of Macular Edema and Proliferative Retinopathy in Type 2 Diabetes: A 5-Year Longitudinal Study. *Diabetes Care.* 2021;44:e12-4. doi: 10.2337/dc20-1125.
- Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care.* 2014;37:9-16. doi: 10.2337/dc13-2112.
- Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med.* 2011;154:554-9. doi: 10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00007.
- Cusick M, Chew EY, Chan CC, Kruth HS, Murphy RP, Ferris FL 3rd. Histopathology and regression of retinal hard exudates in diabetic retinopathy after reduction of elevated serum lipid levels. *Ophthalmology.* 2003;110:2126-33. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.01.001.
- Das R, Kerr R, Chakravarthy U, Hogg RE. Dyslipidemia and Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology.* 2015;122:1820-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.05.011.
- Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansing VC, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on

- Resource Settings. *Ophthalmology*. 2018;125:1608-22. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.04.007.
15. Panozzo G, Cincinelli MV, Augustin AJ, Battaglia Parodi M, Cunha-Vaz J, Guaraccia G, et al. An optical coherence tomography-based grading of diabetic maculopathy proposed by an international expert panel: The European School for Advanced Studies in Ophthalmology classification. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30:8-18. doi: 10.1177/1120672119880394.
 16. Chalam KV, Bressler SB, Edwards AR, Berger BB, Bressler NM, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Retinal thickness in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy: Heidelberg Spectralis optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:8154-61. doi: 10.1167/iovs.12-10290.
 17. Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam KV. Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (spectralis). *Am J Ophthalmol*. 2009;148:266-71. doi: 10.1016/j.ajo.2009.03.006.
 18. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, Barranco JJE, Figueira J, Souied E, et al. KESTREL and KITE: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2022;238:157-172. doi: 10.1016/j.ajo.2022.01.004.
 19. Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, Basu K, Eichenbaum DA, et al; YOSEMITE and RHINE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet*. 2022;399:741-55. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00018-6.
 20. Hutton D, Newman-Casey PA, Tavag M, Zacks D, Stein J. Switching to less expensive blindness drug could save medicare part B \$18 billion over a ten-year period. *Health Aff*. 2014;33:931-9. doi: 10.1377/hlthaff.2013.0832.
 21. Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, Kiss S, Loewenstein A, Augustin AJ, et al. Early and long-term responses to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema: analysis of protocol I data. *Am J Ophthalmol*. 2016;172:72-79. doi: 10.1016/j.ajo.2016.09.012.
 22. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler N, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Afibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123:1351-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022.
 23. Dugel PU, Campbell JH, Kiss S, Loewenstein A, Shih V, Xu X, et al. Association between early anatomic response to anti-vascular endothelial growth factor therapy and long-term outcome in diabetic macular edema: an independent analysis of protocol I study data. *Retina*. 2019;39:88-97. doi: 10.1097/IAE.0000000000002110.
 24. Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, Banerjee S, Banerjee S, Downey L, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group. *Eye*. 2020;34:1-51. doi: 10.1038/s41433-020-0961-6.
 25. Merante D, Menchini F, Truitt KE, Bandello FM. Diabetic macular edema: correlations with available diabetes therapies—evidence across a qualitative review of published literature from MEDLINE and EMBASE. *Drug Saf*. 2010;33:643-52. doi: 10.2165/11538340-00000000-00000.
 26. Downey L, Acharya N, Devonport H, Gale R, Habib M, Manjunath V, et al. Treatment choices for diabetic macular oedema: a guideline for when to consider an intravitreal corticosteroid, including adaptations for the COVID-19 era. *BMJ Open Ophthalmol*. 2021;6:e000696. doi: 10.1136/bmjophth-2020-000696.
 27. Pessoa B, Coelho J, Correia N, Ferreira N, Beirão M, Meireles A. Fluocinolone acetonide intravitreal implant 190 µg (ILUVIEN®) in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes for the treatment of chronic diabetic macular edema. *Ophthalmic Res*. 2018;59:68-75. doi: 10.1159/000484091.
 28. Pessoa B, Castro C, Ferreira A, Leite J, Heitor J, Menéres P, et al. Changes in ganglion cell layer thickness after treatment with the 0.2 µg/day fluocinolone acetonide implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmic Res*. 2022;65:310-20. doi: 10.1159/000520411.
 29. Bandello F, Toni D, Porta M, Varano M. Diabetic retinopathy, diabetic macular edema, and cardiovascular risk: the importance of a long-term perspective and a multidisciplinary approach to optimal intravitreal therapy. *Acta Diabetol*. 2020;57:513-26. doi: 10.1007/s00592-019-01453-z.
 30. Chawan-Saad J, Wu M, Wu A, Wu L. Corticosteroids for Diabetic Macular Edema. *Taiwan J Ophthalmol*. 2019;9:233-42. doi: 10.4103/tjo.tjo_68_19.
 31. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2006;113:1533-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.02.065.
 32. Figueira J, Henriques J, Carneiro Á, Marques-Neves C, Flores R, Castro-Sousa JP, et al. Guidelines for the management of center-involving diabetic macular edema: treatment options and patient monitorization. *Clin Ophthalmol*. 2021;30;15:3221-3230. doi: 10.2147/OPHTHS318026.
 33. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, et al; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:1904-14. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024.
 34. Kiddee W, Trope GE, Sheng L, Beltran-Agullo L, Smith M, Strungaru MH, et al. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. *Surv Ophthalmol*. 2013;58:291-310. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.08.003.
 35. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, Bloom S, Brown DM, et al; Famous Study Group. Sustained ocular delivery of fluocinolone acetonide by an intravitreal insert. *Ophthalmology*. 2010;117:1393-9.e3. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.11.024.
 36. Takamura Y, Tomomatsu T, Matsumura T, Arimura S, Gozawa M, Takihara Y, et al. The effect of photocoagulation in ischemic areas to prevent recurrence of diabetic macular edema after intravitreal bevacizumab injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:4741-6. doi: 10.1167/iovs.14-14682.
 37. Suñer JJ, Peden MC, Hammer ME, Grizzard WS, Traynor J, Cousins SW. RaScaL: A pilot study to assess the efficacy, durability, and safety of a single intervention with ranibizumab plus peripheral laser for diabetic macular edema associated with peripheral nonperfusion on ultrawide-field fluorescein angiography. *Ophthalmologica*. 2014;26. doi: 10.1159/000367902.
 38. Muqit MM, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Patton N, Charles SJ, et al. Optos-guided pattern scan laser (Pascal)-targeted retinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2013;91:251-8. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02307.x.
 39. Patel RD, Messner LV, Teitelbaum B, Michel KA, Hariprasad SM. Characterization of ischemic index using ultra-widefield fluorescein angiography in patients with focal and diffuse recalcitrant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:1038-44.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2013.01.007.
 40. Figueira J, Fletcher E, Massin P, Silva R, Bandello F, et al;

- EVICR.net Study Group. Ranibizumab Plus Panretinal Photocoagulation versus Panretinal Photocoagulation Alone for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy (PROTEUS Study). *Ophthalmology*. 2018;125:691-700. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.12.008.
41. Krill AE, Archer DB, Newell FW, Chishti MI. Photocoagulation in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1971;72:299-321. doi: 10.1016/0002-9394(71)91300-6.
 42. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology*. 1992;99:753-9. doi: 10.1016/s0161-6420(92)31901-3.
 43. Adelman R, Parnes A, Michalewska Z, Parolini B, Boscher C, Ducournau D. Strategy for the management of diabetic macular edema: the European vitreo-retinal society macular edema study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:352487. doi: 10.1155/2015/352487.
 44. Midena E, Frizziero L, Midena G, Pilotto E. Intraocular fluid biomarkers (liquid biopsy) in human diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259:3549-60. doi: 10.1007/s00417-021-05285-y.
 45. Pessoa B, Coelho J, Coelho C, Monteiro S, Abreu C, Figueira J, et al. Enzymatic vitreolysis for the treatment of tractional diabetic macular edema. *Ther Adv Ophthalmol*. 2019;11:2515841419869511. doi: 10.1177/2515841419869511.
 46. Sadiq MA, Soliman MK, Sarwar S, Agarwal A, Hanout M, et al; READ-3 Study Group. Effect of Vitreomacular Adhesion on Treatment Outcomes in the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes (READ-3) Study. *Ophthalmology*. 2016;123:324-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.032.
 47. Pessoa B, Coelho J, Malheiro L, José D, Pires S, Coelho C, et al. Comparison of ocular ultrasound versus SD-OCT for imaging of the posterior vitreous status in patients with DME. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2020;51:S50-3. doi: 10.3928/23258160-20200401-07.
 48. Kulikov AN, Sosnovskii SV, Berezin RD, Maltsev DS, Os-kanov DH, Gribanov NA. Vitreoretinal interface abnormalities in diabetic macular edema and effectiveness of anti-VEGF therapy: an optical coherence tomography study. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:1995-2002. doi: 10.2147/OPTH.S146019.
 49. Castillo Velazquez J, Aleman I, Rush SW, Rush RB. Bevacizumab before Diabetic Vitrectomy: A Clinical Trial Assessing 3 Dosing Amounts. *Ophthalmol Retina*. 2018;2:1010-20. doi: 10.1016/j.oret.2018.04.014.
 50. Pessoa B, Dias DA, Baptista P, Coelho C, Beirão JN, Meireles A. Vitrectomy outcomes in eyes with tractional diabetic macular edema. *Ophthalmic Res*. 2019;61:94-9. doi: 10.1159/000489459.
 51. Markan A, Agarwal A, Arora A, Bazgain K, Rana V, Gupta V. Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Therap Adv Ophthalmol*. 2020;12. doi:10.1177/2515841420950513
 52. Vujosevic S, Torresin T, Bini S, Convento E, Pilotto E, Parrozzani R, Midena E. Imaging retinal inflammatory biomarkers after intravitreal steroid and anti-VEGF treatment in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2017;95:464-71. doi: 10.1111/aoe.13294.
 53. Vujosevic S, Simó R. Local and systemic inflammatory biomarkers of diabetic retinopathy: an integrative approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:BIO68-75. doi: 10.1167/iovs.17-21769.
 54. Cavalleri M, Cincinelli MV, Parravano M, Varano M, De Geronimo D, Sacconi R, et al. Prognostic role of optical coherence tomography after switch to dexamethasone in diabetic macular edema. *Acta Diabetol*. 2020;57:163-71. doi: 10.1007/s00592-019-01389-4.
 55. Pessoa B, Ferreira A, Leite J, Figueira J, Meireles A, Beirão JM. Optical Coherence Tomography Biomarkers: Vitreous Status Influence in Outcomes for Diabetic Macular Edema Therapy with 0.19-mg Fluocinolone Acetonide Implant. *Ophthalmic Res*. 2021;64:639-47. doi: 10.1159/000515306.
 56. Loganadane P, Delbosc B, Saleh M. Short-term progression of diabetic hard exudates monitored with high-resolution camera. *Ophthalmic Res*. 2019;61:3-9. doi: 10.1159/000493858.
 57. Sander B, Thornit DN, Colmorn L, Strøm C, Girach A, Hubbard LD, et al. Progression of diabetic macular edema: correlation with blood retinal barrier permeability, retinal thickness, and retinal vessel diameter. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:3983-7. doi: 10.1167/iovs.06-1102.
 58. Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*. 2018;61:1902-12. doi: 10.1007/s00125-018-4692-1.
 59. Zhang X, Wang N, Schachat AP, Bao S, Gillies MC. Glucocorticoids: structure, signaling and molecular mechanisms in the treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Mol Med*. 2014;14:376-84. doi: 10.2174/1566524014666140128114414.
 60. Rübsam A, Parikh S, Fort PE. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2018;19:942. doi: 10.3390/ijms19040942.
 61. Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, Antoszyk AN, Browning DJ, et al ; DRCR Retina Network . Effect of initial management with aflibercept vs laser photocoagulation vs observation on vision loss among patients with diabetic macular edema involving the center of the macula and good visual acuity: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1880-94. doi:10.1001/jama.2019.5790
 62. Wykoff CC. Thresholds for Initiating Treatment of Eyes with Diabetic Macular Edema and Good Vision: Consideration of DRCR.Net Protocol V Results. *Ophthalmol Retina*. 2019;3:917-9. doi: 10.1016/j.oret.2019.07.007.
 63. Busch C, Okada M, Zur D, Fraser-Bell S, Rodríguez-Valdés PJ, et al; International Retina Group. Baseline predictors for visual acuity loss during observation in diabetic macular oedema with good baseline visual acuity. *Acta Ophthalmol*. 2020;98:e801-6. doi: 10.1111/aoe.14390.
 64. Baker CW, Almukhtar T, Bressler NM, Glassman AR, Grover S, Kim SJ, et al. Macular edema after cataract surgery in eyes without preoperative central-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:870-9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2313.
 65. Chen XY, Song WJ, Cai HY, Zhao L. Macular edema after cataract surgery in diabetic eyes evaluated by optical coherence tomography. *Int J Ophthalmol*. 2016;9:81-5. doi: 10.18240/ijo.2016.01.14.
 66. Bressler SB, Odia I, Maguire MG, Dhoot DS, Glassman AR, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Factors Associated With Visual Acuity and Central Subfield Thickness Changes When Treating Diabetic Macular Edema With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: An Exploratory Analysis of the Protocol T Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137:382-9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.6786.
 67. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98:823-33.
 68. Kousha O, Delle Fave MM, Cozzi M, Carini E, Pagliarini S. Diabetic maculopathy: multicolour and SD-OCT versus fundus photography. *BMJ Open Ophthalmol*. 2021; 6:e000514. doi: 10.1136/bmjophth-2020-000514.

70. Agemy SA, Scripsema NK, Shah CM, Chui T, Garcia PM, Lee JG, et al. Retinal Vascular Perfusion Density Mapping Using Optical Coherence Tomography Angiography in Normals and Diabetic Retinopathy Patients. *Retina*. 2015;35:2353-63. doi: 10.1097/IAE.0000000000000862
71. Cennamo G, Romano MR, Nicoletti G, Velotti N, de Crecchio G. Optical coherence tomography angiography versus fluorescein angiography in the diagnosis of ischaemic diabetic maculopathy. *Acta Ophthalmol*. 2017;95:e36-e42. doi: 10.1111/aos.13159.
72. Silva PS, Horton MB, Clary D, Lewis DG, Sun JK, Cavallerano JD, et al. Identification of Diabetic Retinopathy and Ungradable Image Rate with Ultrawide Field Imaging in a National Teleophthalmology Program. *Ophthalmology*. 2016;123:1360-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.043.
73. Zhang M, Hwang TS, Dongye C, Wilson DJ, Huang D, Jia Y. Automated quantification of nonperfusion in three retinal plexuses using projection-resolved optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:5101-6. doi: 10.1167/iovs.16-19776.
74. Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;21:1-226.
75. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110:1677-82. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5.
76. Marques IP, Alves D, Santos T, Mendes L, Santos AR, Lobo C, et al. Multimodal Imaging of the Initial Stages of Diabetic Retinopathy: Different Disease Pathways in Different Patients. *Diabetes*. 2019;68:648-53. doi: 10.2337/db18-1077.
77. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Soliman AZ, Aiello LM, Aiello LP. Peripheral lesions identified by mydriatic ultrawide field imaging: distribution and potential impact on diabetic retinopathy severity. *Ophthalmology*. 2013;120:2587-95. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.05.004.
78. Wessel MM, Aaker GD, Parlitsis G, Cho M, D'Amico DJ, Kiss S. Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy. *Retina*. 2012;32:785-91. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182278b64.
79. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. Quantitative Retinal Optical Coherence Tomography Angiography in Patients With Diabetes Without Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:190-196. doi: 10.1167/iovs.16-20531.
80. Al-Sheikh M, Akil H, Pfau M, Sadda SR. Swept-Source OCT Angiography Imaging of the Foveal Avascular Zone and Macular Capillary Network Density in Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:3907-13. doi: 10.1167/iovs.16-19570.



**Corresponding Author/
Autor Correspondente:**

João Ponces Ramalhão

Serviço de Oftalmologia, Centro Hospitalar Universitário de Santo António
Largo Professor Abel Salazar,
4099-001 Porto, Portugal
E-mail: jramalhao@campus.ul.pt



ORCID: 0000-0001-8281-2333