

Oftalmologia

Revista
da Sociedade
Portuguesa

SPO 

Retinopatia
Diabética

Orientações clínicas

2015



Oftalmologia

REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE OFTALMOLOGIA

Publicação Trimestral | Vol. 39:4 Outubro-Dezembro | 2015

Editor

Amândio António Rocha Dias de Sousa

editor.ofthalmologia@gmail.com

Conselho Redactorial

Augusto Manuel Chambel Candeias

David da Fonseca Martins

Fernanda Maria Fernandes Vaz

Helena Sofia Ferrão Mesquita Proença

João Carlos Marques Chibante Pedro

João Paulo Pedrosa Branco da Cunha

Manuel Alberto de Almeida e Sousa Falcão

Manuel Santos Mariano

Maria Angelina da Costa Meireles Silva

Paula Alexandra Ribeiro Tenedório

Sociedade Portuguesa de Oftalmologia

Comissão Central

Presidente

Maria João Capelo Quadrado

Vice-Presidente

António Mário Chéu Limão Oliveira

Tesoureiro

João Paulo Castro Sousa

Vogais

Ângela Maria Veloso Guimarães Carneiro

Pedro Miguel Alves Moreira Menéres

Secretário-Geral Adjunto

António Manuel Santos de Melo

Secretário-Geral

Rita Maria Rio Pedro Flores

Mesa da Assembleia Geral

Presidente

Joaquim Carlos Neto Murta

Vice-Presidente

Gil Machado Resendes

1º Secretário

Fernando Albino Santos Rebelo Vaz

2º Secretário

António José Elias Rodrigues

Conselho Fiscal

Joaquim Manuel Estrada Lopes

Luis Manuel de Sousa Pinto Agrelos

Maria Sandra Ferreira da Silva Moniz

Coordenadores das Secções da S.P.O.

Grupo Português de Retina-Vítreo

João Pereira Figueira

Grupo Português de Inflamação Ocular

Maria João Capelo Quadrado

Grupo Português de Oftalmologia Pediátrica e Estrabismo

Maria Catarina dos Santos Isabel Rodrigues de Paiva

Cirurgia Implanto-Refractiva de Portugal

Maria da Conceição Lopes Lobo da Fonseca

Grupo de Superfície Ocular Córnea e Contactologia de Portugal

Ana Esmeralda Oliveira Guedes Costa

Grupo Português de Glaucoma

José António Alves de Moura Pereira

Grupo Português de Neurooftalmologia

Pedro Luis Martins da Fonseca

Grupo Português de Patologia, Oncologia e Genética Ocular

Maria João Capelo Quadrado

Grupo Português de Órbita e Oculoplástica

Rui Guilherme Pereira Leite Castela

Grupo Português de Ergoftalmologia

José Miguel Quaresma Nolasco

Coordenador SPO Jovem

Ricardo Miguel Bastos Amorim

Editor da página da SPO na Internet

Helena Maria Prior Santos Costa Filipe

Composição e Impressão

SUBLINHADO Publicações e Publicidade Unipessoal - R. Prof. Vieira de Almeida, 38 - Lj. A - Bloco B - Piso 0 - 1600-371 LISBOA - Tel.: 21 757 81 35 | Depósito Legal 93 889/95 - ISSN 1646-6950



GER
GRUPO DE
ESTUDOS
DA RETINA
PORTUGAL

GRUPO PORTUGUÊS DE RETINA-VÍTREO

RETINOPATIA DIABÉTICA - Orientações clínicas

Documento: RD-gdl 0010 GER Portugal versão 1.1 Out-2015

(Este Documento esteve em discussão no GER para recolha de opinião de todos os interessados de forma a melhorar o seu conteúdo e obter o maior consenso possível. Os autores agradecem a colaboração de todos os colegas que deram o seu contributo.)

Editor/coordenador

José Henriques

Autores

José Henriques, João Figueira,
João Nascimento, Luis Gonçalves,
Marco Medeiros, Paulo Rosa,
Rufino Silva.

Grupo de trabalho - Oftalmologistas do GER

Amândio Rocha-Sousa, Ana Fernandes Fonseca, Ângela Carneiro, Angelina Meireles, Bernardete Teixeira, Carlos Marques Neves, David Martins, Filomena Silva, Isabel Pires, João Branco, João Figueira, João Nascimento, João Neves Martins, Joaquim Prates Canelas, José Gouveia Roque, José Henriques, José Pita Negrão, Lilianne Duarte, Luís Gonçalves, Manuel Falcão, Marco Medeiros, Maria da Luz Cachulo, Maria João Veludo, Mário Martins Neves, Miguel Amaro, Miguel Marques, Natália Ferreira, Nuno Gomes, Paulo Rosa, Rita Flores, Rufino Silva, Rui Martinho, Sandra Barrão, Sara Vaz-Pereira, Susana Penas, Susana Teixeira, Teresa Quintão, Victor Ágoas, Victor Genro, Victor Rosas.

Versões do documento:

RD-gdl 0010 GER Portugal versão 1.0 Dezembro 2009

RD-gdl 0010 GER Portugal versão 1.1 Novembro 2015

Este documento deverá ser citado como:

Henriques J, Figueira J, Nascimento J, Gonçalves L, Medeiros MD, Rosa PC, Silva R. Retinopatia Diabética - orientações clínicas do Grupo de Estudos da Retina de Portugal. *Oftalmologia rev. SPO* vol. 39:4 supl. Out-Dez 2015.

RETINOPATIA DIABÉTICA

Orientações clínicas

Índice

A. Objetivos das orientações clínicas	5
B. Como consultar as orientações clínicas	7
PARTE I	
Introdução	9
<i>José Henriques, Rufino Silva, Luís Gonçalves, Marco Medeiros</i>	
1. A dimensão do problema	9
2. Classificação da Retinopatia Diabética (RD)	13
3. Importância do rastreio da RD - procedimentos, classificação, nível de gravidade e urgência da referência para tratamento	14
4. Avaliação do doente com RD em consulta de Diabetes Ocular	16
5. Ponto chave - o controlo dos fatores sistémicos	19
6. A gestão da Diabetes baseada na clínica: classificação em graus de gravidade e complexidade de intervenção no tratamento da RD e sua valorização	20
PARTE II	
Algoritmo de Tratamento da RD e RDP	25
<i>João Nascimento, Paulo Rosa e Rufino Silva</i>	
PARTE III	
Algoritmo de Tratamento do Edema Macular Diabético	31
<i>João Figueira, Rufino Silva, José Henriques</i>	

A

Objectivos das Guidelines

A orientação terapêutica a dar aos doentes com Retinopatia Diabética (RD) permanece complexa e, por vezes, controversa. É quase sempre baseada em critérios clínicos estabelecidos com base em estudos multicêntricos e randomizados, alguns com mais de duas décadas (*DRS - Diabetic Retinopathy Study*^{1,2}, *ETDRS - Early Treatment Retinopathy Study*^{3,4}, *DVRS - Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study*⁵, *DCCT (Diabetic Complications Control Trial)*⁶, *UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)*^{7,8}, *DRCRNet Protocolos: (A,B,D,F,I,J,K,S,T)*^{9,10}, *RISE/RIDE*¹¹, *Restore*¹², *Resolve*¹³, *BOLT*¹⁴, *VIVID/VISTA*¹⁵, *MEAD*¹⁶, *FAME*¹⁷).

Recentemente a publicação do Protocolo T¹⁸ do DRCR-Net veio trazer-nos informação quanto à indicação e eficácia relativa dos diferentes anti-VEGF, com base na acuidade visual pré-tratamento.

O tema tem seguramente elevada importância tendo em conta a evolução que nos últimos anos tem tido a “gestão” do doente com RD, com múltiplos procedimentos, nomeadamente a terapêutica intra-vítrea e a secundarização de procedimentos bem estabelecidos como o laser térmico. Dada a informação proveniente de novos ensaios clínicos, a prática entretanto estabelecida e ainda a informação recente sobre a utilização de novas formas de realização do laser macular, mais suaves e menos lesivas da retina¹⁹, tornou inevitável uma reavaliação de procedimentos pelo que o GER vem propor uma metodologia atualizada de seguimento dos doentes com RD.

Pretende-se proporcionar uma melhoria contínua da qualidade do seguimento do doente diabético, disponibilizando uma orientação clínica e terapêutica e, de alguma forma, promovendo um padrão de procedimento mais uniforme, aceite pela comunidade oftalmológica, como tratamento mais adequado desta patologia, à luz dos conhecimentos atuais.

Um segundo objetivo é dotar a comunidade oftalmológica de um documento de suporte à prática clínica, referindo não só os procedimentos já bem estabelecidos nos últimos anos mas também, na eventualidade da utilização

de tratamentos ainda não universalmente aprovados, o reconhecimento da sua valorização como atos médicos diferenciados e conseqüente comparticipação ou pagamento pelos serviços de saúde, públicos ou privados.

Assim, o GER considera como boa prática, e nesta data, as orientações descritas neste documento. Naturalmente, prevêem-se futuras revisões que decorram de novos estudos que contribuam, com Inovação & Desenvolvimento Científico, para os elevados níveis de cuidados desejados na terapêutica da RD.

Mas, por si só, estas orientações não garantem o sucesso terapêutico, nem estabelecem critérios obrigatórios de seguimento. Há que ter em conta as especificidades de cada doente, os condicionantes geográficos, de procura de cuidados de saúde, do equipamento disponível, dos fármacos, dos seus custos, do marcado aumento nos últimos anos da terapêutica intra-vítrea em doenças da retina e das condições cirúrgicas disponíveis localmente. **Por isso, o oftalmologista, perante um caso clínico concreto, deverá atuar segundo o seu bom critério profissional e experiência clínica, de forma a atingir o melhor resultado para o seu doente tendo em conta fatores como a efetividade e a eficiência.** A segurança é também um princípio a ter em conta. Os riscos associados aos tratamentos são conhecidos e estão referenciados nos diferentes estudos. O laser clássico tem riscos de lesão macular que podem ser minimizados com a criteriosa aplicação de laserterapia mais suave, como o milipulsado ou micropulsado e em procedimento combinado. Os anti-VEGFs possuem o risco local das injeções intravítreas associado ao seu efeito sistémico e devem ser tomados em conta em função do benefício. O risco é reduzido por se tratar de um procedimento minimamente invasivo, particularmente se for usada uma técnica correta de injeção intra-vítrea. O efeito secundário ocular da terapêutica com corticóides, no aumento da incidência da catarata e/ou da hipertensão ocular, deve ser enquadrado no risco próprio do doente e do objective terapêutico. A PIO elevada pode ser controlada e a catarata é um efeito

adverso menor se pensarmos que não é uma ameaça irreversível à função visual como é o edema macular diabético não tratado. A vitrectomia também tem risco cirúrgico. Todos os procedimentos cirúrgicos major têm complicações possíveis que devem ser enquadradas na relação risco / benefício para o doente. Deve ser preservado como princípio base do ato cirúrgico o seu benefício e capacidade de modificar a história natural da doença. Contudo, existe um risco elevado que é necessário ter em conta – o atraso no diagnóstico e no tratamento da Retinopatia Diabética.

A elaboração destas linhas de atuação teve em conta o conhecimento médico nesta matéria e, foram sempre que possível, baseada na prova. É contudo necessário realçar que a evidência clínica é obtida através de estudos controlados e doentes recrutados de acordo com critérios rigorosos e padronizados (estudos de eficácia clínica) e que, em condições da vida real (condições de efetividade) os doentes não se enquadram, rigorosamente, nos critérios definidos nos estudos. Por isso mesmo, há lugar à decisão com base no critério clínico, como anteriormente referido.

Convém ainda referir que é aceitável, decorrente das condições específica do contexto em que decorre a prática clínica, que exista uma prática em ambiente de elevada pressão de procura e uma prática mais personalizada com o tratamento mais customizado, mais consumidor de tempo médico mas porventura menos consumidora de outros recursos, nomeadamente fármacos. Esta última, poderá porventura conseguir atuar mais precocemente e, por consequência, ser mais custo-efectiva.

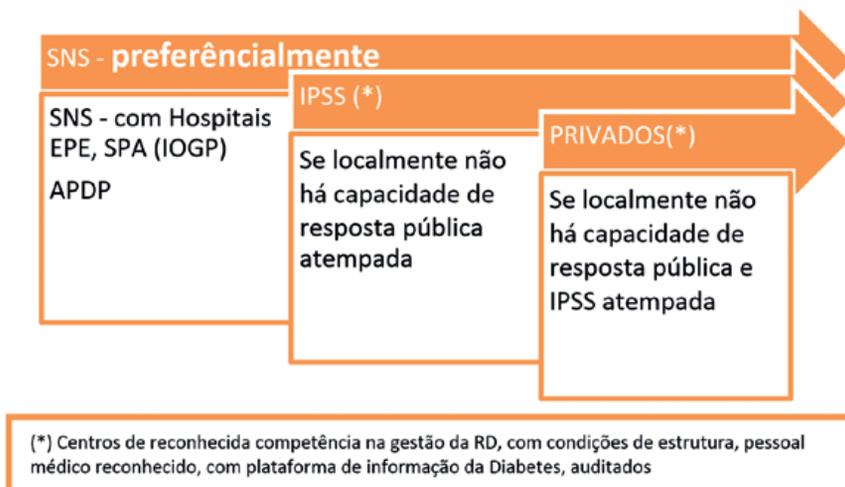
Daqui decorre a necessidade de um esforço de **inovação nos processos de atendimento dos doentes**. Essa inovação deverá começar pelas ações de deteção precoce (rastreo)

da RD, apoiada em Centros de Leitura e Referenciação que encaminharão os doentes, com a maior brevidade para um atendimento célere mas de qualidade e auditado em tempo real, usando, se necessário, instituições externas ao SNS, nomeadamente as IPSS e instituições privadas convencionadas, de âmbito local, com reconhecida competência de meios humanos e técnicos no tratamento da RD.



O documento pretende dar linhas de orientação consensuais entre os oftalmologistas do GER, refletindo o “estado da arte”. Foi sujeito a uma apreciação ampla pela comunidade oftalmológica portuguesa que se dedica ao estudo e tratamento das doenças da retina, com o objetivo da recolha de opinião de todos os interessados de modo a melhorar o seu conteúdo, com o maior consenso possível.

Este documento tem como base de trabalho as orientações do ICO (*International Council of Ophthalmology*) e da AAO (*American Academy of Ophthalmology*) e as suas “*Preferred Practice Patterns*” e será objeto de revisões periódicas.



B Como consultar este documento

As orientações diagnósticas e terapêuticas poderão ter uma cor que corresponde ao nível de evidência clínica, sendo o nível (III) o nível de evidência correspondendo ao

consenso do GER, o nível (I) correspondendo aos estudos randomizados e o nível (II) a outros estudos de acordo com o quadro seguinte:

Nível de evidência clínica	
Nível I	Pelo menos um estudo bem desenhado - estudos randomizados e controlados e metanálises.
Nível II-1	Estudos controlados não randomizados de elevada qualidade
Nível II-2	Estudos com grupo controle ou coorte, com mais de um centro ou grupo de investigação
Nível II-3	Estudos sem grupo de controle, estudos de série, com ou sem intervenção
Nível III	Opinião de autoridades respeitadas, baseadas na experiência clínica, estudos descritivos ou relatórios de comissões especializadas (Consenso do GER).

PARTE I

Introdução

José Henriques, Rufino Silva, Luís Gonçalves,
Marco Medeiros

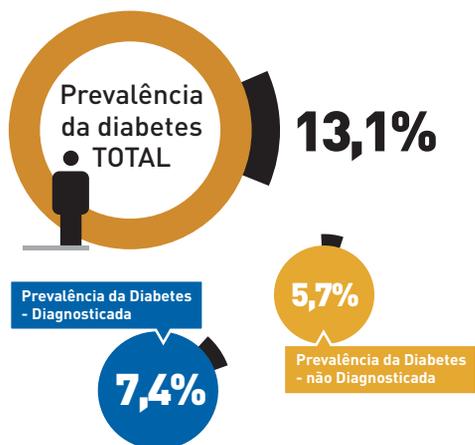
1. A DIMENSÃO DO PROBLEMA

1.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

1.1.1 PREVALÊNCIA DA DIABETES MELLITUS EM PORTUGAL

O Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes - edição de 2015 afirma que em 2014 a prevalência estimada da Diabetes na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (7,7 milhões de indivíduos) foi de 13,1%, isto é, mais de 1 milhão de portugueses neste grupo etário tem Diabetes²⁰. Em 56% dos indivíduos esta já havia sido diagnosticada e 44% ainda careciam de diagnóstico²⁰.

**Prevalência da Diabetes em Portugal - 2014
População 20-79 Anos**



Fonte: Diabetes: Fatos e Números 2015 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 11/2015.

Em relação à hiperglicemia intermédia (pré-diabetes) esta existe em 40,3% da população portuguesa (20-79 anos) correspondendo ao impressionante número de 3,1 milhões de indivíduos²⁰.

Habitantes >19 e < 80anos: 7 700 000		
		Estimativa
Prevalência DM2	13,1%	1 008 700
DM2 Diagnosticada	56%	564 872
DM2 Diagnosticada	44%	443 828

Fonte: OND Observatório Nacional da Diabetes - 3 Nov. 2015

Doentes com DM2 a necessitar de RASTREIO da RD
564 872

PREVALÊNCIA DA RETINOPATIA DIABÉTICA

A retinopatia diabética (RD) é a 1ª causa de cegueira na idade ativa nos países ocidentais^{21,22}.

Aproximadamente metade dos diabéticos já diagnosticados nunca foi ao Oftalmologista²³.

Os estudos epidemiológicos relativos à prevalência da RD na diabetes tipo 2 não são uniformes, pelo menos em parte, devido às diferentes amostras populacionais consideradas^{24,25}. Os estudos são bastante heterogêneos relativamente ao nível da seleção de pacientes, com critérios de inclusão variáveis (faixa etária, sexo, duração e tipo da diabetes, etnia, comorbilidades associadas e classificação adotada).

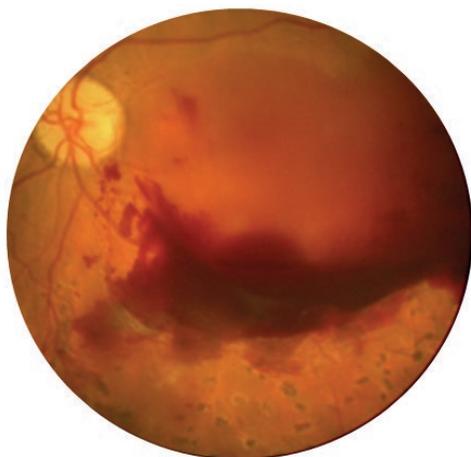


Fig. 1 | Retinopatia Diabética Proliferativa avançada com hemorragia sub-hialoideia e hemovítreo recente.

Yau et al.²¹ publicou uma estimativa global da prevalência de RD, bem como os seus estadios mais graves, com base numa meta-análise que avaliou dados de 35 coortes populacionais, transversais a 4 continentes em 22896 participantes com diabetes (1980-2008). A prevalência global de RD foi de 34,6%, a prevalência de RD Proliferativa (RDP) foi de 7,0% e de edema macular diabético (EMD) foi de 6,8%.

Em França, Massin P e colaboradores publicaram vários artigos relacionados com o Estudo OPHDIAT - abordando a epidemiologia da RD na região metropolitana de Paris, tendo encontrado uma prevalência global de RD de cerca de 24%^{26,27,28,29,30}.

Vários programas de rastreio do Reino Unido avaliaram a prevalência de RD para a diabetes tipo 2. O programa Escocês estimou a prevalência de RD em 47 090 doentes recém-diagnosticados com diabetes tipo 2 e documentou uma RD global de 19,3%, com uma taxa de RD referenciável (RDR) de 1,9%³¹. O *Exeter Diabetic Retinopathy Screening Programme*⁴⁴ no período de 1992-1998 num coorte de 775 doentes, a prevalência da RD foi a seguinte: RD *background*: 21,4%, RDP: 2,8% e EMCS: 6,1%.

No País de Gales, Thomas et al realizaram uma análise transversal de 86 390 doentes com diabetes tipo 2. Os autores documentaram uma prevalência global de RD e de RD com risco para a perda de visão de 30,3% e 2,9%, respectivamente³². Na Islândia, a prevalência de RD foi mais elevada, tendo sido estimada em 41,0%³³.

Em Espanha destacamos o estudo efectuado na Catalunha (Região de Vallès Oriental) por Hernecki J e García-Arumí³⁴ e que incluiu 5228 doentes. A prevalência global da RD na população estudada (doentes diabéticos tipo 2, sem rastreio prévio) foi de 11,9%. No grupo de doentes tratados

farmacologicamente a prevalência aumentou para 14,6%³⁴.

Em Portugal, o estudo RETINODIAB³⁵ que consistiu na avaliação do programa de rastreio da RD na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, implementado entre Julho de 2009 e Dezembro de 2014, aferiu a prevalência nesta população-alvo (52739 doentes). Globalmente, a RD foi detetada em 8584 doentes (16,3%). Destes doentes, 5484 (10,4%) tinham RD não proliferativa (RDNP) ligeira, 1457 (2,8%) tinham RDNP moderada e em 672 (1,3%) foi-lhes diagnosticada RDNP grave; 971 (1,8%) apresentavam RD proliferativa exigindo referência urgente para uma consulta da especialidade; 732 doentes foram classificados como tendo maculopatia (1,4%). Devido ao facto de o edema macular clinicamente significativo não ser discernível nas imagens não-estereoscópicas, o diagnóstico de maculopatia foi estabelecido apenas na presença de exsudados duros, dentro de um diâmetro de disco da fóvea, e em conformidade com os critérios da Classificação Clínica Internacional e da Academia Americana de Oftalmologia³⁶. O estudo do País de Gales (Thomas et al.) documentou uma prevalência de maculopatia ligeiramente superior³², de 2,6%. No entanto nessa coorte, a classificação de maculopatia foi alargada à existência de exsudados duros ou hemorragias e com uma acuidade visual (AV) inexplicável pior do que 6/12, dentro de um diâmetro de disco da fóvea.

INCIDÊNCIA E PROGRESSÃO DA RD

Embora a maior parte dos estudos observacionais relativos à incidência da RD tenham adotado protocolos anuais de triagem, as diferentes estratégias para classificação da retinopatia diabética têm divergido, dando origem a uma comparação enviesada dos dados publicados.

A incidência a longo prazo da RD foi abordada em várias populações ocidentais, como no Estudo Wisconsin³⁷ e no estudo Fyn County³⁸.

No estudo de Wisconsin, Klein et al. analisaram a progressão da retinopatia, em pessoas com diabetes tipo 1, ao longo de 25 anos. Os autores documentaram uma taxa de progressão cumulativa da RD de 83%, uma progressão para RDP de 42%, e uma melhoria da RD em 18%. Além disso, a incidência cumulativa final foi de 29% para o edema macular e de 17% para o edema macular clinicamente significativo.

O estudo Liverpool Diabetic Eye Study³⁹ incluiu 20570 rastreios efetuados entre 1991 e 1999. Aferiu-se uma incidência anual de RDR de 0,2% no primeiro ano, e uma incidência cumulativa de 1,7% aos 4 anos.

Thomas et al.⁴⁰ avaliaram a incidência de DR relativa a um rastreio de base populacional, no País de Gales, que

incluiu 57 199 pessoas com diabetes tipo 2, ao longo de um período de 4 anos. Obteve-se uma incidência cumulativa global de RD e de RDR a 4 anos de 360,27 e 11,64 por 1000 pessoas, respectivamente.

Em Portugal, Dutra Medeiros et al.⁴¹ procederam à avaliação da incidência e progressão da RD numa coorte prospetiva de base populacional, de diabéticos tipo 2 com 5 anos de seguimento (Julho/2009 a Dezembro/2014). Foram realizadas 109 543 retinografias classificáveis e que corresponderam a 56 903 doentes. Um total de 30641 doentes (53,85%), tiveram pelo menos mais do que um episódio de rastreio durante o período de estudo e foram incluídos na análise de progressão da RD. **Retinopatia diabética referenciável (RDR) foi definida para todos os doentes classificados com RDNP moderada, grave ou proliferativa, com ou sem maculopatia ou RDNP ligeira com maculopatia.** Estimativas não paramétricas das incidências anuais e cumulativas foram obtidas através do estimador de Turnbull. A incidência anual de qualquer RD em doentes sem retinopatia no início do estudo foi de 4,60% no primeiro ano, diminuindo para 3,87% no quinto ano; a incidência cumulativa em 5 anos foi de 14,47%. Em participantes com RDNP ligeira no início do estudo, a taxa de progressão para RDR no primeiro ano foi de 1,18%; a incidência cumulativa em 5 anos foi 4,59%. Por outro lado, o risco de qualquer grau de RD, RD não referenciável ou RDR foi fortemente associado com o aumento da duração da diabetes e idade mais precoce aquando do diagnóstico.

Estima-se que cerca de 90% dos casos graves de Retinopatia Diabética possam ser evitados se for efectuado, um bom controlo metabólico (HbA1c <7%), um bom controlo da pressão arterial e da dislipidemia, bem como um tratamento atempado da doença ocular.

1.1.2 A RESPOSTA ATUAL AO PROBLEMA DA RETINOPATIA DIABÉTICA É AINDA INSUFICIENTE

A resposta atual ao problema da Retinopatia Diabética é ainda insuficiente e desarticulada. Tem por base a procura do doente pelo serviço que, para muitos dos doentes, se encontra distante. Além disso, esta resposta peca muitas vezes por ser tardia, relativamente ao tempo ideal para início de tratamento, para um número demasiado grande de doentes²⁰.

Existem algumas iniciativas louváveis encetadas pelas ARS Norte, Centro e Alentejo bem como da Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal (APDP) com diferentes modelos de intervenção, algumas das quais, privilegiam o fator proximidade.

Destacamos como *benchmark* o programa da ARS Centro, que se desenvolve há cerca de 10 anos e já efetuou aproximadamente 150.000 rastreios. Este programa inclui unidades móveis que se deslocam aos centros de saúde e enviam as imagens retinográficas para o centro de leitura sediado nos Hospitais da Universidade de Coimbra. Estas imagens são classificadas por um Centro de Leitura e a ARS Centro emite um termo de responsabilidade para as unidades prestadoras do SNS, de acordo com essa classificação. Os tratamentos são financiados por uma linha vertical independente do financiamento do hospital, com um valor definido por doente que necessite de avaliação e laser. O programa não inclui respostas para situações clínicas que incluam a necessidade de cirurgia ou injeções intra-vitreas. Os profissionais envolvidos no programa realizam todas as atividades do programa fora do horário normal dos Serviços.

Tabela 1 | Retinografias realizadas no âmbito dos Programas de Rastreio da Retinopatia Diabética

ARS	Utentes com Retinografias Realizadas							Pessoas Identificadas para Tratamento em 2014 (*)	
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Δ2014/2013	N.º	%
ARS Norte	791	8 839	39 006	49 354	57 385	47 454	-17%	5 107	11%
ARS Centro	14 766	15 271	15 473	18 496	11 856	13 235	12%	764	6%
ARS LVT	3 131	13 867	23 221	24 819	28 272	25 853	-9%	1 816	7%
ARS Alentejo	n.d.	2 761	2 872	2 512	1 668	7 573	354%	546	7%
ARS Algarve	10 907	9 395	13 580	7 937	16 103	1 420	-91%	87	6%
TOTAL	25 595	50 133	94 152	103 118	115 284	95 535	-17%	8 320	9%

Fonte: ARS Norte; ARS Centro; ARS LVT; ARS Alentejo; ARS Algarve

(*) O número de pessoas identificadas para tratamento pode estar sub-representado relativamente ao número de retinografias realizadas devido a atrasos verificados na leitura dos exames.

Fonte: Diabetes: Fatos e Números 2015 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 11/2015²⁰

A USL de Matosinhos e a ARS Norte encetaram mais recentemente um programa piloto, com a integração no Sistema de informação da ARS onde todos os elementos clínicos são registados e integrados, encontrando-se o Centro de Leitura sediado no HS João.

1.2 SEGMENTAÇÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA E RESPECTIVA PREVALÊNCIA⁴²

Estima-se que cerca de 7%^{20,43} dos diabéticos avaliados no plano nacional de rastreio necessitarão de

Tabela 2 | Números da Retinopatia Diabética | Segmentação da Retinopatia Diabética^{42,45}

Diabéticos segundo OND - 2015: 1 008 700	Ling et al ⁴⁴ 2002 Inglaterra (Exceter)	Thomas et al ³² País de Gales	Portugal APDP 2012 et al ⁴⁵ (Alves)	Portugal APDP 2012 et al ³⁵ (Medeiros)	Prevalência estimada em Portugal/ GER	Números estimados em Portugal/ GER	A necessitar de consulta de Oftalmologia	Número de doentes	Número de doentes com DM2 diagnosticada (56%)
RD na DM2	24,20%	30,3%	20,60%	16,30%	24,00%	242088	24%	242088	135569
Retinografias que necessitam confirmação	9%		4%		4%	40348	4%	40348	22595
Prevalência das estadios de RD									
RDNP	21,40%		18,40%	14,50%	18,40%	185601	18%	185601	103936
RDNPmin			9,70%	10,40%	10,40%	104905	10,4%	104905	58747
RDNP moderada			7,40%	2,80%	7,40%	74644	7,4%	74644	41801
							A necessitar de tratamento (***)	53562	29995
RDNP grave			1,30%	1,30%	1,30%	13113	1,3%	13113	7343
RDP	2,80%		2,20%	1,80%	2,20%	22191	2,2%	22191	12427
EMD es	6,10%	2,6%(*)	1,30%	1,40%(**)	1,40%	14122	1,4%	14122	7908
Fotocoagulação estável			2,90%		2,90%	28252		28252	
Fotocoagulação instável			0,41%		0,41%	4136	0,41%	4136	2316

(*) 1dd fôvea, Exsudados duros, Hemorragias, AV 0,5 não explicada

(**) Exsudados duros

(***) Varia entre 6-11% os rastreios feitos aos doentes com DM que necessitam de tratamento.

Tabela 3 |

Diabéticos diagnosticados para Rastreio	564 872	56% diabéticos
Retinografias não classificáveis (não permitem leitura; opacidade meios, execução técnica difícil)	22 595	4% Ddx (diabéticos diagnosticados)
Diabéticos para Consulta Diabetes ocular	135 569	24% Ddx
Diabéticos que são dispensados da Consulta Diabetes Ocular (*)	406 708	
RD para tratamento, distribuídos da seguinte forma:	39 541	7% Ddx
RDP	16 382	1,2% Ddx + 0,7% (#)
EMD	10 425	1,4% Ddx + 0,44% (#)
RDP fotocoagulada mas instável	3 053	1,41% Ddx + 0,13% (#)
RDNP grave que poderão beneficiar com tratamento laser	9 680	1,3% Ddx + 0,41% (#)

(*) (Total diabéticos diagnosticados menos, Diabéticos que vão Consulta de Diabetes Ocular + Retigrafias não legíveis) 564872 - (135 569+22595)

(#) Retinografias não classificáveis

NOTA: pelas razões expostas acima, consideramos 56% destes doentes diabéticos para efeito de planeamento.

tratamento oftalmológico especializado. Se fosse realizada detecção precoce a todos os diabéticos seriam 7% de 1 milhão (70.000), mas como somente cerca de 50% estão diagnosticados como diabéticos, consideramos razoável, nesta data, estimar em 50% (35.000) os candidatos a serem identificados como doentes com RD a necessitar de tratamento urgente em Oftalmologia.

Usando a informação de que estes **7% necessitam de tratamento oftalmológico⁴³, estimamos, com base nos estudos de Ling⁴⁴, e dos dados publicados pela APDP^{35,45} que, do total dos diabéticos (entre parêntesis consideramos os casos diagnosticados, cerca de 56% do total):**

- ✓ **2,2% dos casos diagnosticados(16382) tenham RDP**
- ✓ **1,4% dos casos diagnosticados (10425) tenham EMD**
- ✓ **0,4% dos casos diagnosticados (2316) tenham RDP fotocoagulada mas instável**
- ✓ **1,3% dos casos diagnosticados (9680) tenham RDNP grave, podendo todos eles beneficiar com tratamento laser**

Faremos a nossa avaliação com base nestas percentagens e correspondentes números estimados^{44,45,35} (ver Tabela 2).

2. CLASSIFICAÇÃO DA RD

Foi proposta uma classificação internacional para a Retinopatia Diabética e edema macular, baseada na classificação ETDRS, no sentido de se tornar mais fácil a comunicação entre a comunidade oftalmológica e os internistas/diabetologistas.

Classificação Clínica Internacional / Graus de gravidade da retinopatia diabética (GDRPG – Global Diabetic Retinopathy Project Group 2002 - Quadro 1) feita com base na observação do fundo ocular/retinografia^{36,46}.

Classificação da RD / Grau de gravidade proposto	Sinais encontrados na fundoscopia
Sem retinopatia aparente	Sem alterações
RD não proliferativa ligeira	Apenas microaneurismas
RD não proliferativa moderada	Mais do que apenas microaneurismas mas menos do que RDNP grave

RD não proliferativa grave (Se em vez de “ou” se considerar “e” pode-se considerar RD não proliferativa muito grave)	Qualquer dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • mais do que 20 hemorragias intraretinianas em cada um dos quatro quadrantes • anomalias venosas (venous beading) em dois ou mais quadrantes • anomalias microvasculares intraretinianas (IRMA) em pelo menos um quadrante • Sem sinais de retinopatia proliferativa
RD proliferativa	<ul style="list-style-type: none"> • Neovascularização ou • Hemorragia vítrea/pré-retiniana

O GER considera que se existir RDP esta deverá ser sub classificada¹ de acordo com a sua gravidade da seguinte forma:

RDP	Apresentação clínica
RDP baixo risco	Neovascularização do Disco óptico (DO) - no DO ou dentro de 1 Ø de disco (1 ØD) mas com área < 1/3 do Ø de disco ou Neovasos para além de 1 ØD (NVE) mas com área < 1/2 ØD.
RDP alto risco	Neovascularização do DO (no DO ou dentro de 1 ØD mas com área ≥ 1/3 do ØD ou NV para além de 1 ØD (NVE) mas com área ≥ 1/2 ØD ou critérios de baixo risco associados a pequena hemorragia vítrea ou sub hialoideia.
RDP com doença ocular diabética avançada	Qualquer dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Hemovítreo/ hemorragia sub hialoideia • Rubrose da íris • Descolamento de retina tracional • Proliferação fibrovascular com ± tração

Classificação Clínica Internacional / Graus de gravidade do Edema macular^{22,36,47} (GDRPG – Global Diabetic Retinopathy Project Group 2002 (Quadro 2).

Classificação / Grau edema macular	Sinais encontrados
EMD aparentemente ausente	Sem espessamento aparente da retina ou exsudados duros
EMD aparentemente presente	Algum espessamento retiniano ou exsudados duros no pólo posterior

Se está presente edema macular diabético (EMD), pode ser classificado da seguinte forma:

EMD – classificação clínica internacional

Ligeiro: Algum espessamento retiniano ou exsudados duros no pólo posterior mas distantes do centro da mácula

Moderado: Espessamento retiniano ou exsudados duros aproximando-se do centro da mácula mas não o atingindo

Grave: Espessamento da retina ou exsudados duros atingindo o centro da mácula

Notas: A presença de exsudados duros é um sinal de edema macular, moderadamente recente ou em fase de reabsorção, a existência de placas lipídicas associa-se a um edema macular crónico de longo tempo de evolução.

O EMD é definido como um espessamento da retina; classicamente a observação tridimensional da retina era efetuada pela observação do fundo ocular com lente usando o biomicroscópio/fotografias estereoscópicas do fundo ocular. Atualmente, a avaliação é, preferencialmente, realizada pela Tomografia de Coerência Óptica (OCT e Angiografia Fluoresceínica⁴⁸ e/ou angiografia de campo amplo – retinografias e angiografias fluoresceínica de campo ultra-amplio até aos 200°.

Existem ainda equipamentos de avaliação multimodal da mácula que tornam mais precisa a classificação do EMD⁴⁹.

3. IMPORTÂNCIA DO RASTREIO DA RD: PROCEDIMENTOS, CLASSIFICAÇÃO DO RASTREIO – ESTADIAMENTO DO GRAU DE GRAVIDADE E URGÊNCIA DA REFERENCIAÇÃO PARA TRATAMENTO

A importância do rastreio

O rastreio da Retinopatia Diabética permite o diagnóstico e o tratamento precoces da RD, antes que surjam lesões irreversíveis da morfoestrutura retiniana. Ao mesmo tempo, devido à precocidade do diagnóstico, evitam-se terapêuticas mais agressivas, repetidas e onerosas com resultados, no que

se refere à função visual, habitualmente não satisfatórios⁴².

Deverá ser realizado a todos os diabéticos numa periodicidade de base anual. Diabéticos com um rastreio negativo e sem fatores de risco podem realizar o rastreio numa periodicidade bianual.

Procedimentos

O diagnóstico da RD deverá ser realizado pelo oftalmologista como agente de saúde da visão. Sempre que possível, dever-se-á proceder à observação anual do fundo ocular, sob midríase farmacológica, através da oftalmoscopia direta e/ou, preferencialmente, a biomicroscopia com utilização de uma lente que permita a estereopsia (por ex.: lente de Volk® 90D, Mainster®, Reickel-Mainster®, Volk Áreas Centralis® ou mesmo a lente 3 espelhos de Goldmann, lente de não contacto de 60D ou equivalente)^{50 (III)}.

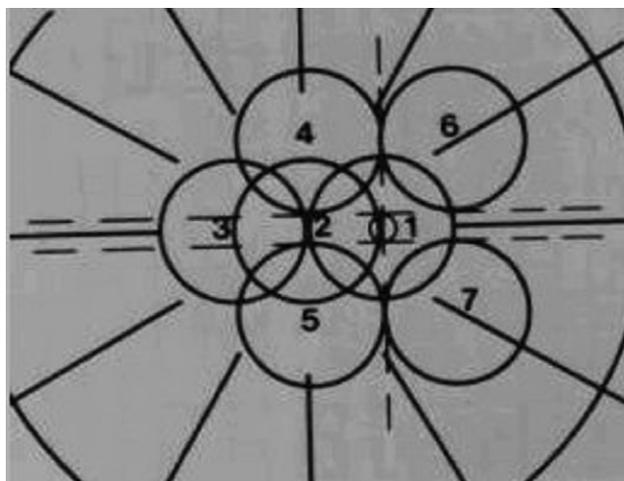


Fig. 2 | Os 7 campos standard de 30 graus
 Campo 1 centrado no DO;
 Campo 1 centrado na mácula
 Campo 3 temporal à mácula
 Campos 4 a 7 são tangentes a linhas horizontais passando pelos polo superior e inferior do DO e linha vertical passando pelo seu centro

Para fins de rastreio de grande volume de doentes, a observação fundoscópica poderá ser substituída por fotografias do fundo ocular, de preferência com campo de 45° com fotos do campo 1 e 2, segundo o protocolo utilizado no estudo ETDRS (uma centrada sobre DO e outra sobre a mácula que apesar de diferir do “gold standard” do rastreio - fotos de 30° nos 7 campos do estudo ETDRS - não altera significativamente os resultados) e que poderão ser obtidas por técnico ortotista qualificado sob a coordenação



Fig. 3 | Retinopatia Diabética Não Proliferativa muito grave associada a EMD.

do médico oftalmologista e, posteriormente, classificadas por oftalmologista treinado ou centro de leitura credenciado para o efeito^{b,c (III)}.

Em numerosa literatura já é bem aceite o rastreio bial em pacientes com HbA1c controlada, com DM2 de duração inferior a 10 anos e na ausência de retinopatia em um ou 2 exames consecutivos⁵¹.

Com este tipo de procedimento, especialmente vocacionado para a orientação de grande quantidade de doentes, haverá sempre a necessidade de uma consulta oftalmológica especializada – consulta de Diabetes Ocular - para onde serão orientados os casos de RD que sejam classificados como necessitando de tratamento, casos de difícil classificação ou com má qualidade de imagens (impossibilitando a classificação). Nesta consulta os doentes serão avaliados clinicamente estabelecendo-se um plano de estudo e tratamento^(III).

A ação de rastreio obriga à implementação local de um programa com atribuição de tarefas, responsabilidades e definição de objetivos esperados para o tratamento da Retinopatia Diabética.

O rastreio e tratamento da Retinopatia Diabética tem elevado índice de custo-efectividade

Como referido anteriormente, a doença ocular diabética pode ser prevenida usando o conhecimento médico e a tecnologia existente. Os custos envolvidos no diagnóstico e tratamento precoces são mínimos quando comparados com os custos da perda de qualidade de vida e vida apta para

trabalho e do tratamento em fases avançadas da doença ou da cegueira provocada pela diabetes.

O tratamento precoce da retinopatia diabética é muito mais eficaz e consome uma fração dos recursos (estimada em 10% dos custos com tratamento tardio) em comparação com o tratamento das complicações mais tardias^{52,53,54}. Os cuidados oftalmológicos no doente diabético são intervenções claramente poupadoras de recursos, mesmo considerando a necessidade de definir um tempo médio de duração de cada tratamento (ato médico) e a diferenciação clínica necessária e suficiente para executar com qualidade, o complexo procedimento que é tratar esta patologia.

A orientação oftalmológica a dar terá como base o nível de gravidade da RD^(III).

Baseada na Classificação Internacional para a RD os doente serão orientados:

Classificação Internacional	Gradação da gravidade da RD / Urgência da referência para tratamento ^(III) e ^(II)
Sem retinopatia aparente	Avaliação anual(*)
RD não proliferativa ligeira	Avaliação aos 6-9 meses ou antes se: adolescente, HTA, HbA1c ≥ 10%, Insuficiência Renal
RD não proliferativa moderada	Sugere-se Consulta de Diabetes Ocular (***) no período desejável de 6 meses
RD não proliferativa grave	Sugere-se Consulta de Diabetes Ocular no período desejável de 3 meses
RD proliferativa	
RDP baixo risco	Sugere-se Consulta de Diabetes Ocular no período desejável de 2 meses
RDP alto risco	Sugere-se Consulta de Diabetes Ocular no período desejável de 2 semanas a 1 mês (DM1 – 1 semana)
RDP com Doença ocular diabética avançada	Sugere-se Consulta de Diabetes Ocular e Retina Cirúrgica no período aproximado de 1 mês

(*) Adolescentes, Insuficientes Renais, Hipertensos e doentes metabolicamente muito descompensados (HbA1c ≥ 10%) terão esquema de avaliação diferente,

^b Direção Geral de Saúde: circular normativa 7/DGCG de 4/11/98

^c Direção Geral de Saúde: circular normativa 02/DGCG de 17/3/05

eventualmente, com menos tempo de intervalo de acordo com critério clínico.

Exceções:

Diabetes tipo 1 – o primeiro controlo será feito após 5 anos do diagnóstico de diabetes.

Gravidez – A primeira observação deverá ser efetuada antes da conceção ou o mais tardar, durante o primeiro trimestre, sendo as reavaliações realizadas aos 3-6 meses de intervalo se não for detetada RD (ou esta for ligeira) ou com intervalos de 1-3 meses se for detetada RDNP moderada. Estadio mais grave cai no nível seguinte de cuidados⁵⁵.

(**) *A chegada à consulta de Diabetes Ocular tem subjacente a realização de um Plano de Estudo e Tratamento bem como a realização do TRATAMENTO do doente em causa, no mesmo dia ou no máximo, dentro de um período de uma semana, se existir ameaça eminente de perda de visão como na RDP com neovasos do disco ou um período mais alargado em caso de evolução mais lenta da perda de visão como no EMD^(III).*

Classificação/Gradação da gravidade do Edema Macular		Urgência da referenciação para tratamento (III)
EM aparentemente ausente		Seguir esquema de referenciação da RD
EM aparentemente presente		
Ligeiro	Algum espessamento retiniano ou exsudados duros no pólo posterior mas distantes do centro da mácula	Consulta de Diabetes Ocular no período desejável de 4 meses
Moderado	Espessamento retiniano ou exsudados duros aproximando-se do centro da mácula mas não o atingindo	Consulta de Diabetes Ocular período desejável de 2 meses
Grave	Espessamento da retina ou exsudados duros atingindo o centro da mácula	Consulta de Diabetes Ocular período desejável de < 2 meses

4. AVALIAÇÃO DO DOENTE COM RD EM CONSULTA DE DIABETES OCULAR

Como já referido, a avaliação de um doente diabético realizar-se-á pelo **médico oftalmologista, preferencialmente, numa consulta de avaliação oftalmológica de rotina ou numa avaliação de rastreio programado da RD que pode coincidir com uma consulta de oftalmologia^(III).**

Numa consulta de rastreio da retinopatia diabética pretende-se verificar a presença ou ausência de RD e EMD e, se presente, determinar o seu grau de severidade e de urgência de avaliação / tratamento em consulta de diabetes ocular^{56,57}.

Deverá ser avaliada a **melhor acuidade visual corrigida (MAVC)** na ESCALA ETDRS ou equivalente, se possível indicando o score ETDRS e realizada uma observação cuidada do fundo ocular. A MAVC não é, no entanto, um elemento suficientemente sensível para fornecer informação quanto aos estádios iniciais da RD pois, como é sabido, a visão pode estar mantida mesmo em presença de lesões graves de RD. **A observação do fundo ocular deverá ser realizada preferencialmente, e se possível, após midríase farmacológica^{58,59,60,61,62}.**

A midríase farmacológica é realizada de forma segura com a tropicamida a 0,5 ou a 1% e aumenta significativamente a sensibilidade dos exames de rastreio. É normalmente bem tolerada pelos pacientes pela sua curta duração.

O risco potencial de desenvolvimento de uma crise de glaucoma agudo de ângulo estreito com gotas midriáticas é, segundo alguns estudos, baixo (2 a 6 por 20.000), e não foi reportado com o uso isolado da tropicamida. Os doentes com suspeita de terem um ângulo estreito devem ser previamente submetidos a gonioscopia e se necessário a iridotomia laser.

Rastreio em grande escala com Unidades móveis de Rastreio de RD (UMReD).

Em programas de rastreio de população diabética levado a efeito como planos de saúde pública pelas ARS, alguns já em desenvolvimento, deverão ser realizadas retinografias e a colheita de dados demográficos. Estes elementos clínicos serão enviados, através da

plataforma digital, para os Centros de Leitura, Diagnóstico e Referência da Retinopatia Diabética (CLReD). Aqui são avaliadas as retinografias e referenciado o doente a uma Consulta de Diabetes Ocular para confirmação de diagnóstico e/ou tratamento ou para repetição periódica do rastreio.

Consulta de diabetes ocular

Na consulta de diabetes ocular realiza-se uma observação e um estadiamento mais cuidadoso da RD (“baseline”) pois todo o planeamento, estratégia e seguimento terapêuticos terão como base essa avaliação. Além da MAVC, a oftalmoscopia, a biomicroscopia, a retinografia e outros exames auxiliares, como a Tomografia de Coerência Óptica (OCT) e/ou a angiografia fluoresceínica (AF) (de acordo com critério clínico, são tradicionalmente considerados os métodos indicados para esta avaliação.

Destes métodos de avaliação destaca-se o OCT dado que permite uma observação objetiva e comparável, tornando-se especialmente útil no estadiamento e avaliação do EMD⁶³. É também útil na avaliação do efeito terapêutico de diversos fármacos pelas alterações ocorridas na microarquitetura em camadas ou na espessura da retina⁶⁴.

É ainda um meio eficaz, rápido e não invasivo, de avaliar quantitativa e qualitativamente a retina, em especial na deteção precoce do espessamento retiniano⁶⁵. Sabe-se hoje em dia que certos achados tomográficos podem funcionar como biomarcadores prognósticos do EMD. Uma dos achados mais recentes, e de maior valor prognóstico, parece ser a desorganização da retina interna (DRIL – *desorganization of inner retinal layers*). A ocorrência de DRIL no anel central de 1mm mostrou-se fortemente preditiva duma pior evolução da AV no tratamento do EMD^{66,67}.

A **angiografia fluoresceínica**, é muito útil em diversas situações, nomeadamente no estudo da perfusão retiniana.

Na prática clínica tem sido progressivamente substituída pelo OCT, em especial após o aparecimento dos novos OCTs^{68,69,70,71}. É, no entanto, um meio indispensável para detetar e estudar áreas de isquemia retiniana e, particularmente, de isquemia macular e periférica. A presença de EMD é a sua tradicional indicação em doentes com RD, especialmente na presença de um EMD difuso pois pode permitir detetar e caracterizar a origem das áreas de exsudação e/ou das áreas de não-perfusão capilar. Poderá ser incluída no estudo de RDNP

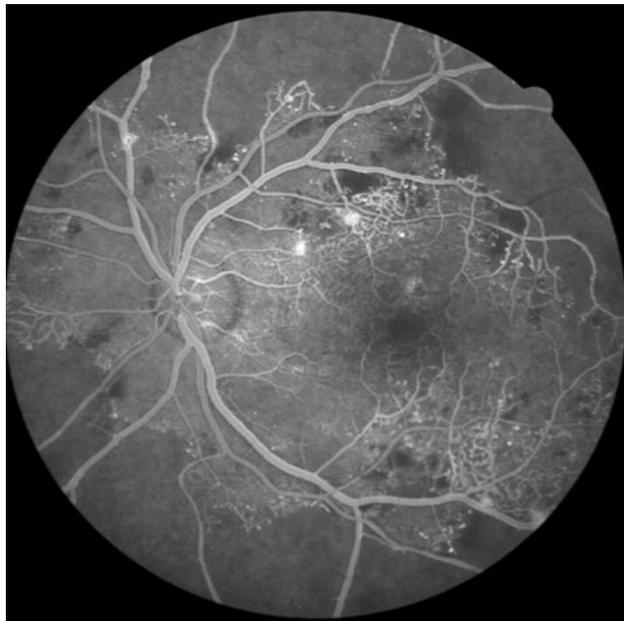


Fig. 4 | Angiografia fluoresceínica em doente com RDP e extensa oclusão capilar periférica.

moderada a muito grave sobretudo se associada a maculopatia focal ou multifocal e difusa. Pode, no entanto e de acordo com critério clínico, ser desnecessária como guia do efeito terapêutico no EMD com exsudados duros localizados em padrão circinado não ameaçando a fóvea ou maculopatias focais, sobretudo se puder ser realizado o OCT. Na presença de RDP estabelecida só é usada em situações selecionadas nomeadamente a associação com maculopatia focal/multifocal/difusa ou para a avaliação da resposta terapêutica em pacientes submetidos a fotocoagulação pan-retiniana. Outras situações em que a angiografia fluoresceínica poderá ser usada são a avaliação de alterações da acuidade visual sem causa aparente, os quadros de RDNP severa para determinar o grau de isquemia retiniana e na deteção de NVE subtis em pacientes com RDP. A angiografia fluoresceínica também não é um método adequado para o rastreio de RD⁷². Recentemente tem ganho relevo e interesse o uso de angiografia de campo ultra-amplio na deteção de áreas de isquemia retiniana periférica e, desta forma permitir a “Target Retinal Photocoagulation” (TRP) ou seja, a fotocoagulação das áreas alvo de isquemia periférica como modalidade precoce de tratamento das RDP e do EMD com componente de isquemia periférica associado, entidade que está a ser considerada como uma variante do EMD posto em evidência pela angiografia de campo ultra-amplio^{73,74,75}.

Tomografia de Coerência Ótica (OCT)

Dado que o EMD é uma das principais causas de perda de visão no doente diabético têm sido desenvolvidos vários métodos para o seu estudo. A Tomografia de Coerência Ótica (OCT) é um método diagnóstico muito útil para o estudo do doente diabético. As imagens obtidas pelo OCT tornam possível a exploração das propriedades óticas dos tecidos e têm alto grau de reprodutibilidade.

Com uma resolução axial de cerca de 6µm os OCT de domínio espectral, apresentam uma boa correlação com as alterações verificadas biomicroscopicamente ou na AF em presença de EMD-clinicamente significativo^{76,77,78,79,80,81}.

Estudos morfológicos do EMD por OCT revelaram três padrões principais: espessamento difuso (ou em “esponja”), edema macular cístico (EMC) e descolamento seroso da retina neurosensorial (DSR). Retinas com RDNP ligeira a moderada têm habitualmente um edema difuso, enquanto, os casos de RDNP severa e RDP, são mais propensos a ter descolamento seroso da retina isolado ou associado ao EMC ou EM difuso⁴⁸.

É um exame objetivo que permite quantificar a espessura e o volume retinianos, determinar a sua localização e o envolvimento do centro da mácula, caracterizar o padrão estrutural do edema, avaliar a interface vítreo-retiniana (IVR) e a eventual presença de Tração Vitreo-Macular (TVM) ou Membrana Epirretiniana (MER), bem como a integridade das camadas mais externas.

Têm sido desenvolvidas diversas técnicas avançadas de recolha de imagens retinianas. Muitas delas têm já, ou terão a breve prazo, uma importante aplicação nos pacientes com retinopatia diabética. Dentro dessas novas tecnologias, e de forma resumida, poderemos destacar:

1. UWF (ultra-widefield fundus), uma tecnologia que tem a capacidade de capturar uma imagem de campo ultra-ampla (200°) numa única fotografia, através da combinação de um espelho elipsóide com um oftalmoscópio de varredura a laser.
2. Doppler OCT, com utilidade clínica na deteção de alterações do fluxo de sangue em pacientes com retinopatia diabética ou na avaliação da arquitetura tridimensional de complexos neovasculares na retinopatia diabética proliferativa.
3. OCTA (Optical Coherence Angiography)⁸², um dos mais recentes desenvolvimentos na imagiologia retiniana. Pode ser usado, tanto para analisar quantitativamente o fluxo sanguíneo, como para fornecer imagens de alto contraste do leito vascular da retina sem necessidade de injetar qualquer corante. Recentemente⁸² tem despertado interesse na avaliação da vascularização superficial e profunda da área macular na RD. Como avalia o movimento dos eritrócitos nos vasos, não permite a avaliação do derrame vascular. É um exame complementar mas não substitui a angiografia fluoresceínica e só estuda o polo posterior.
4. Ótica adaptativa, uma tecnologia recente com a qual se pretende melhorar a eficiência dos sistemas óticos reduzindo o efeito de distorção.
5. Imagem metabólica, fornecida por um novo instrumento que capta a autofluorescência da flavoproteína, um cromóforo que funciona como um biomarcador espectral de actividade metabólica. Este dispositivo não-invasivo capta imagens do fundo ocular para detetar *stress* metabólico e danos nos tecidos através da medição da intensidade de fluorescência celular nos tecidos da retina.
6. *Swept-source* OCT que, utilizando um comprimento de onda mais longo, permite melhorar a penetração e ter uma maior resolução nas camadas mais profundas do segmento posterior, incluindo a coróide e esclera. Além disso, é capaz de velocidades de exploração mais rápida, permitindo tempos de captura de imagem duas vezes menores do que OCT espectral.
7. *En face* OCT assume-se também como uma importante tecnologia no âmbito da imagem oftalmológica. Pode gerar imagens utilizando o *time-domain* OCT, o *spectral-domain* OCT, ou o *swept-source* OCT. São obtidos C scans após reconstrução a partir de B scans. É assim obtido um volume tridimensional que em seguida, e através da manipulação com um *software*, nos permite uma observação segmentada do plano coronal.

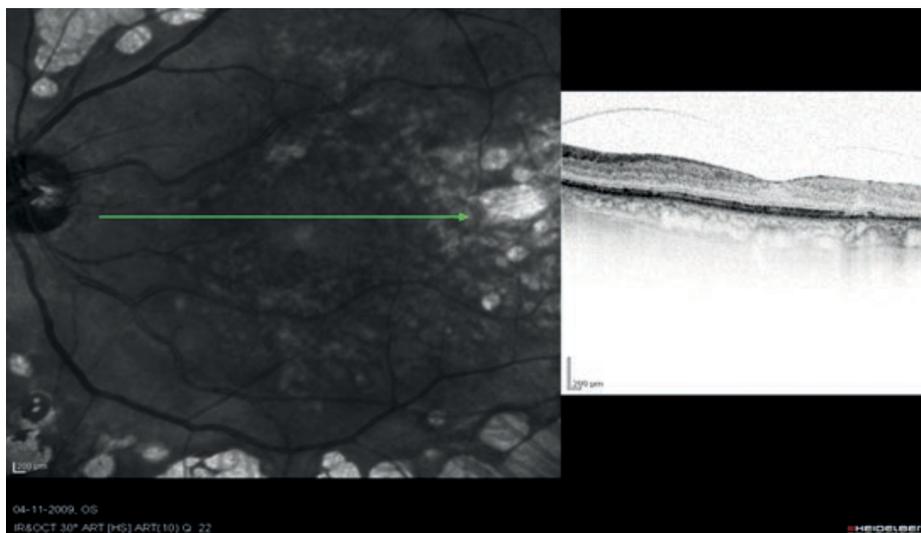


Fig. 5 | Doente com RDNP e EMD difuso 8 anos após fototerapia laser precoce e suave e cirurgia de catarata. AV = 20/32. OCT 3D Spectralis mostra depressão central da fóvea presente com normal espessura e morfoestrutura da neuro retina apesar da terapêutica laser e de ter existido EMD.

5. PONTO CHAVE – O CONTROLO DOS FATORES SISTÉMICOS

Tratar a RD é uma tarefa difícil e complexa. Múltiplos fatores influenciam o resultado da ação terapêutica. **O atraso no tratamento é a causa mais evidente de insucesso terapêutico** mas outros fatores existem que levam ao insucesso ou sucesso relativo no controlo da RD, particularmente no controlo do EMD.

É consensual, corroborando os estudos clínicos, que **a intervenção ao nível dos fatores sistémicos é crucial para o sucesso de qualquer das propostas terapêuticas**^{83,84,85}. Na presença de Edema Macular Diabético (EMD), bem como na RD em geral, **o controlo dos fatores sistémicos é fundamental**⁸⁶. **Entre os elementos a ter em conta deveremos referir a glicemia, HbA1c, a tensão arterial, o perfil lipídico, a função renal e a melhoria da oxigenação noturna**⁸⁷. **Uma melhoria do índice de massa corporal (controlo do perímetro abdominal) associada à prática regular de exercício**⁸⁸, e **a uma dieta equilibrada e fracionada, rica em fibras, vegetais e fruta (de tipo Mediterrânico), são fatores adjuvantes para o tratamento do EMD e da RD em geral.**

Daqui se infere o papel fundamental que tem o próprio doente na cooperação terapêutica, bem como o seu médico de família na motivação do doente. Um doente informado e colaborante é um fator muito importante no sucesso da terapêutica.

Compromisso do doente

Dada a importância do controlo metabólico na obtenção e sustentação de resultados terapêuticos a médio/longo prazo o GER considera importante **obter um compromisso tácito do doente para obter este controle**, responsabilizando-o e fazendo-o tomar consciência da importância da sua colaboração no controlo metabólico e da pressão arterial, para a obtenção do resultado terapêutico. É também importante estabelecer uma comunicação eficaz com toda a equipa multidisciplinar na abordagem do doente. Por isso, informar e pedir colaboração ao médico de família do doente é outra atitude recomendada⁽¹¹¹⁾.

É geralmente aceite, e de acordo com as observações e conclusões de vários estudos, o interesse e sinergismo terapêutico no qual se inclui⁸⁹:

1. O controlo metabólico com redução tanto quanto possível do Hb A1c para valores $\leq 7\%$ ou o valor da glicémia em jejum de 110mg/dl.
2. O controlo da PA diastólica sempre ≤ 80 e sistólica ≤ 130 mmHg. (ADA)
3. O controlo do colesterol e triglicérides⁹⁰
4. A redução da obesidade com dieta adequada.
5. Programar atividade física diária.
6. Monitorizar e manter a função renal.

6. CLASSIFICAÇÃO EM GRAUS DE GRAVIDADE E COMPLEXIDADE DE INTERVENÇÃO NO TRATAMENTO DA RD E SUA VALORIZAÇÃO ^(III)

O GER considera que o nível de complexidade e de recursos envolvidos na orientação diagnóstica e terapêutica destes pacientes deve ser escalonada de acordo com os seguintes graus²².

Este grau crescente de complexidade e risco exige ao oftalmologista experiência técnica e diferenciação clínica crescente. É importante estimular a formação e a diferenciação pós graduada do oftalmologista nesta área clínica. É mandatório manter a sua motivação para o desempenho continuado nesta exigente área da oftalmologia que obriga a um elevado nível de competência, complexidade e dedicação.

Os atos médicos e cirúrgicos de terapêutica da RD deverão ser valorizados de acordo com o grau de complexidade crescente tendo em vista os valores de eficiência e

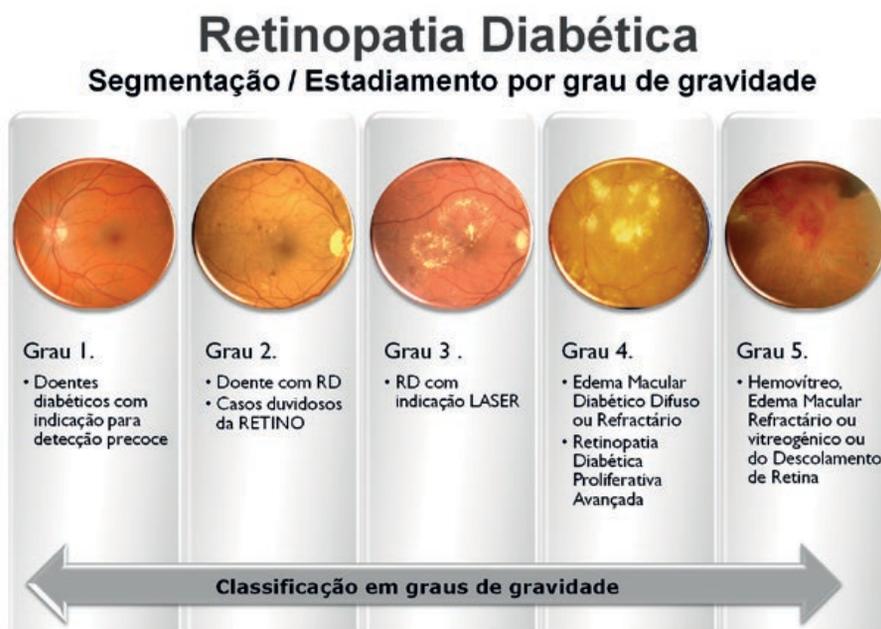


Fig. 6 | RD - segmentação / estadiamento da doença.

Tabela 4 | Classificação em graus de gravidade e complexidade de intervenção

Grau de Gravidade	Descrição	Nível de Intervenção
Grau 1	Sem RD aparente ou RDNP mínima	Rastreio da Retinopatia Diabética ou Consulta de Oftalmologia Geral
Grau 2	Qualquer sinal de RD objectivável	Consulta de Diabetes Ocular (A.Fluoresceínica – opcional e/ou OCT)
Grau 3	RDNP focal ou multifocal ou RDP	Terapêutica Laser
Grau 4	1. RDP avançada Com ou sem EMD 2. EMD difuso	Terapêutica combinada da Retinopatia Diabética Avançada (tudo anterior mais injeções intra-vitreas) • Edema Macular Diabético Difuso ou Refractário • Retinopatia Diabética Proliferativa Avançada
Grau 5	RDP avançada com Hemovítreo ou DR tracional ou EMD crónico com resposta ineficaz ou refractário	Terapêutica cirúrgica da Retinopatia Diabética – Vitrectomia (Hemovítreo, Edema Macular Refractário ou com componente vitreogénico ou Descolamento de Retina).

equidade, combatendo, deliberadamente, o risco da desnatação impedindo que uns ficassem com as situações complicadas e outros com as simples e fossem todos remunerados por igual⁹¹. Este risco, se existir, traz prejuízo aos doentes com patologias complexas e onerosas, nomeadamente a Retinopatia Diabética com doença ocular avançada e outras situações clínicas consumidoras de elevados recursos em meios, tempo e diferenciação dos prestadores^{42,54}, pois não lhes estarão a ser atribuídos os recursos de que necessitam.

Assim, a otimização e a maior “riqueza” do sistema de codificação e do processo retributivo é a pedra basilar na prevenção dos riscos associados de desnatação e iniquidade acabados de referir, quando abordamos a prestação de cuidados médico-cirúrgicos, também na área da oftalmologia^{92,93}.

REFERÊNCIAS

1. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol.* 1976;81(4):383-96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/944535>. Accessed August 8, 2015.
2. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology.* 1978;85(1):82-106.
3. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(9):1144-55.
4. Lee CM, Olk RJ, Akduman L. Combined modified grid and panretinal photocoagulation for diffuse diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers.* 31(4):292-300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10928666>. Accessed April 15, 2014.
5. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1990;108(7):958-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2196036>. Accessed November 28, 2015.
6. Cundiff DK, Nigg CR. Diet and diabetic retinopathy: insights from the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *MedGenMed.* 2005;7(1):3. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1681380&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 19, 2015.
7. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998;317(7160):703-13. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=28659&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed March 25, 2014.
8. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321(7258):405-12. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=27454&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed March 26, 2014.
9. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4):609-14. doi:10.1016/j.ophtha.2010.12.033.
10. DRCRNET home page. Available at: <http://drcrnet.jaeb.org/Publications.aspx>.
11. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1064-1077.e35. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.031.
12. 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. doi:10.1016/j.ophtha.2011.01.031.
13. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care.* 2010;33(11):2399-405. doi:10.2337/dc10-0493.
14. Michaelides M, Fraser-Bell S, Hamilton R, et al. Macular perfusion determined by fundus fluorescein angiography at the 4-month time point in a prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (Bolt Study): Report 1. *Retina.* 2010;30(5):781-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20464787>. Accessed November 28, 2015.
15. Korobelnik J-F, Do D V, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2247-54. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.006.
16. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1904-14. doi:10.1016/j.ophtha.2014.04.024.
17. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4):626-635.e2. doi:10.1016/j.ophtha.2010.12.028.
18. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1193-203. doi:10.1056/NEJMoa1414264.

19. Henriques J. Laser milipulsado e laser micropulsado. *Oftalmol rev SPO*. 2104;38(3):191-3.
20. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Fatos e Números 2015 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 11/2015. Sociedade. Available at: <http://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/diabetes-factos-e-numeros-7-edicao.aspx>.
21. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-64. doi:10.2337/dc11-1909.
22. Henriques J, Vaz-Pereira S, Nascimento J, Rosa PC. [Diabetic eye disease]. *Acta Med Port*. 28(1):107-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25817504>. Accessed October 25, 2015.
23. Falcão IM, Pinto C, Santos J, Fernandes ML, Ramalho L, Paixão E FJ. Estudo da prevalência da diabetes e das suas complicações numa coorte de diabéticos portugueses: um estudo na Rede Médicos-Sentinela. *Rev Port Clin Geral*. 2008;24:679-92.
24. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2004;18(10):963-83. doi:10.1038/sj.eye.6701476.
25. Sivaprasad S, Gupta B, Crosby-Nwaobi R, Evans J. Prevalence of diabetic retinopathy in various ethnic groups: a worldwide perspective. *Surv Ophthalmol*. 57(4):347-70. doi:10.1016/j.survophthal.2012.01.004.
26. Erginay A, Chabouis A, Viens-Bitker C, Robert N, Lecleire-Collet A, Massin P. OPHDIAT: quality-assurance programme plan and performance of the network. *Diabetes Metab*. 2008;34(3):235-42. doi:10.1016/j.diabet.2008.01.004.
27. Massin P, Aubert J-P, Erginay A, et al. Screening for diabetic retinopathy: the first telemedical approach in a primary care setting in France. *Diabetes Metab*. 2004;30(5):451-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15671914>. Accessed November 21, 2015.
28. Massin P, Erginay A, Ben Mehidi A, et al. Evaluation of a new non-mydiatic digital camera for detection of diabetic retinopathy. *Diabet Med*. 2003;20(8):635-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12873290>. Accessed November 21, 2015.
29. Massin P, Chabouis A, Erginay A, et al. OPHDIAT: a telemedical network screening system for diabetic retinopathy in the Ile-de-France. *Diabetes Metab*. 2008;34(3):227-34. doi:10.1016/j.diabet.2007.12.006.
30. Chabouis A, Berdugo M, Meas T, et al. Benefits of Ophdiat, a telemedical network to screen for diabetic retinopathy: a retrospective study in five reference hospital centres. *Diabetes Metab*. 2009;35(3):228-32. doi:10.1016/j.diabet.2008.12.001.
31. Looker HC, Nyangoma SO, Cromie D, et al. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in Scotland. *Diabetologia*. 2012;55(9):2335-42. doi:10.1007/s00125-012-2596-z.
32. Thomas RL, Dunstan FD, Luzio SD, et al. Prevalence of diabetic retinopathy within a national diabetic retinopathy screening service. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(1):64-8. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304017.
33. Kristinsson JK, Stefánsson E, Jónasson F, Gíslason I, Björnsson S. Screening for eye disease in type 2 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol*. 1994;72(3):341-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7976265>. Accessed November 21, 2015.
34. Jaroslaw Jerzy Hernecki; José García-Arumí. Programa de cribaje de la retinopatía diabética en el Vallès Oriental mediante cámara no midriática. Estudio de 5228 pacientes diabéticos tipo 2. 2010.
35. Dutra Medeiros M, Mesquita E, Papoila AL, Genro V, Raposo JF. First diabetic retinopathy prevalence study in Portugal: RETINODIAB Study-Evaluation of the screening programme for Lisbon and Tagus Valley region. *Br J Ophthalmol*. 2015. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-306727.
36. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677-82. doi:10.1016/S0161-6420(03)00475-5.
37. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1859-68. doi:10.1016/j.ophtha.2008.08.023.
38. Grauslund J, Green A, Sjølie AK. Prevalence and 25 year incidence of proliferative retinopathy among Danish type 1 diabetic patients. *Diabetologia*. 2009;52(9):1829-35. doi:10.1007/s00125-009-1450-4.
39. Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9353):195-200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12547541>. Accessed November 22, 2015.
40. Thomas RL, Dunstan F, Luzio SD, et al. Incidence of diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes mellitus attending the Diabetic Retinopathy Screening Service for Wales: retrospective analysis. *BMJ*. 2012;344:e874. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3284424&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 22, 2015.
41. Dutra Medeiros M, Mesquita E, Gardete-Correia L, et al. First Incidence and Progression Study for Diabetic Retinopathy in Portugal, the RETINODIAB Study: Evaluation of the Screening Program for Lisbon Region. *Ophthalmology*. 2015. doi:10.1016/j.ophtha.2015.08.004.
42. Henriques J. Qual a importância da deteção e tratamento precoce? In: Henriques J, Nascimento J SR, ed. 25 Perguntas e respostas: Retinopatia Diabética - novo paradigma de cuidados. 1st ed. Lisbon: Grupo de Estudos da Retina; 2012:37-41. Available at: www.ger-portugal.com.

43. Factos e números 2014 - Relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes – 11/2014. [www.spd.pt / diabetes@spd.pt / Obs](http://www.spd.pt/diabetes@spd.pt/Obs).
44. Ling R, Ramsewak V, Taylor D, Jacob J. Longitudinal study of a cohort of people with diabetes screened by the Exeter Diabetic Retinopathy Screening Programme. *Eye (Lond)*. 2002;16(2):140-5. doi:10.1038/sj/EYE/6700081.
45. Nuno Alves, J.Brites Moita VG. Como realizar a deteção precoce? In: Henriques J, Nascimento J, Silva F C, ed. 25 Perguntas e respostas: Retinopatia Diabética - novo paradigma de cuidados. Grupo de Estudos da Retina, Portugal.; 2012:47-50. Available at: www.ger-portugal.com.
46. Marques IP, Ribeiro L. Retinopatia Diabética - Tratamento: Fisiopatologia, Epidemiologia e Classificação. In: Silva R, Farah ME, eds. Manual de Retina. Lisboa: Lidel; 2015:105-11.
47. Wu L. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013;4(6):290. doi:10.4239/wjdv4.i6.290.
48. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(6):688-93. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10372879>. Accessed November 22, 2015.
49. Cunha-Vaz J. Retinopatia Diabética. LXXXII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmologia; 2006.
50. Global Guideline for Type 2 Diabetes, Clinical Guidelines Task Force Screening for Diabetic Retinopathy: An Overview.; 2012. Available at: https://www.idf.org/sites/default/files/IDF_T2DM_Guideline.pdf.
51. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES.; 2015. Available at: http://diabetes.teithe.gr/UsersFiles/entypa/STANDARDS_OF_MEDICAL_CARE_IN_DIABETES_2015.pdf.
52. James M, Turner DA, Broadbent DM, Vora J, Harding SP. Cost effectiveness analysis of screening for sight threatening diabetic eye disease. *BMJ*. 2000;320(7250):1627-31. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=27406&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed June 9, 2015.
53. Smith AF. The economic impact of ophthalmic services for persons with diabetes in the Canadian Province of Nova Scotia: 1993-1996. *Ophthalmic Epidemiol*. 2001;8(1):13-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11262679>. Accessed November 22, 2015.
54. Faria de Abreu J. Qual o impacto económico da cegueira/hipovisão vs custos na prevenção em RD? In: Henriques J, Nascimento J SR, ed. Retinopatia Diabética 25 Perguntas e 25 Respostas. GER - Grupo de Estudos de Retina; 2012.
55. Castanheira-Dinis A. Boas Práticas em Oftalmologia - Elementos Clínicos de Avaliação e Referência.; 2008.
56. National Guideline Clearinghouse: Diabetic Retinopathy - 30-4-0004.; 2004.
57. Fong DS, Gottlieb J, Ferris FL, Klein R. Understanding the value of diabetic retinopathy screening. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960). 2001;119(5):758-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11346406>. Accessed November 23, 2015.
58. Siu SC, Ko TC, Wong KW, Chan WN. Effectiveness of non-mydratic retinal photography and direct ophthalmoscopy in detecting diabetic retinopathy. *Hong Kong Med J*. 1998;4(4):367-370. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830698>. Accessed November 23, 2015.
59. McCarty CA, Taylor KI, McKay R, Keeffe JE. Diabetic retinopathy: effects of national guidelines on the referral, examination and treatment practices of ophthalmologists and optometrists. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2001;29(2):52-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11341446>. Accessed November 23, 2015.
60. Liew G, Mitchell P, Wang JJ, Wong TY. Fundoscopy: to dilate or not to dilate? *BMJ*. 2006;332(7532):3. doi:10.1136/bmj.332.7532.3.
61. Wolfs RC, Grobbee DE, Hofman A, de Jong PT. Risk of acute angle-closure glaucoma after diagnostic mydriasis in nonselected subjects: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(12):2683-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9375589>. Accessed November 23, 2015.
62. Inan UU, Ozturk F, Ermis SS. Pharmacologic pupil dilation in diabetic patients. *Retina*. 2003;23(2):254-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12707613>. Accessed November 23, 2015.
63. Lienert RT. Inter-observer comparisons of ophthalmoscopic assessment of diabetic retinopathy. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1989;17(4):363-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2624726>. Accessed November 23, 2015.
64. Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). *Retina*. 2002;22(6):759-67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12476103>. Accessed November 23, 2015.
65. Panozzo G, Gusson E, Parolini B, Mercanti A. Role of OCT in the diagnosis and follow up of diabetic macular edema. *Semin Ophthalmol*. 2003;18(2):74-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14566626>. Accessed November 23, 2015.
66. Sun JK, Lin MM, Lammer J, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1309-16. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.2350.
67. Radwan SH, Soliman AZ, Tokarev J, Zhang L, van Kuijk FJ, Koozekanani DD. Association of Disorganization of Retinal Inner Layers With Vision After Resolution of Center-Involved Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(7):820-5. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.0972.
68. Kang SW, Park CY, Ham D-I. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema.

- Am J Ophthalmol. 2004;137(2):313-22. doi:10.1016/j.ajo.2003.09.016.
69. Ozdek SC, Erdiñç MA, Gürelik G, Aydın B, Bañçeci U, Hasanreisoiđlu B. Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. *Ophthalmologica*. 219(2):86-92. doi:10.1159/000083266.
70. Soliman W, Sander B, Hasler PW, Larsen M. Correlation between intraretinal changes in diabetic macular oedema seen in fluorescein angiography and optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(1):34-9. doi:10.1111/j.1600-0420.2007.00989.x.
71. Otani T, Kishi S. Correlation between optical coherence tomography and fluorescein angiography findings in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114(1):104-7. doi:10.1016/j.ophtha.2006.06.044.
72. Diabetic retinopathy - Early Management and Screening. 2001.
73. Muqit MMK, Marcellino GR, Henson DB, et al. Optos-guided pattern scan laser (Pascal)-targeted retinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(3):251-8. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02307.x.
74. Muqit MMK, Marcellino GR, Henson DB, et al. Optos-guided pattern scan laser (Pascal)-targeted retinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(3):251-8. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02307.x.
75. Muqit MMK. Single-Session vs Multiple-Session Pattern Scanning Laser Panretinal Photocoagulation in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(5):525. doi:10.1001/archophthalmol.2010.60.
76. Alkuraya H, Kangave D, Abu El-Asrar AM. The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2005;26(3):93-9. doi:10.1007/s10792-006-9007-8.
77. Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, Schachat AP, DiBernardo C, Bressler NM. Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2004;122(3):330-5. doi:10.1001/archophth.122.3.330.
78. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1998;105(2):360-70. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2923575&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 23, 2015.
79. Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, Massin P. Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(5):807-13. doi:10.1016/j.ajo.2004.12.084.
80. Muscat S, Parks S, Kemp E, Keating D. Repeatability and reproducibility of macular thickness measurements with the Humphrey OCT system. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(2):490-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11818395>. Accessed November 23, 2015.
81. Browning DJ, McOwen MD, Bowen RM, O'Marah TL. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004;111(4):712-5. doi:10.1016/j.ophtha.2003.06.028.
82. Gajree S, Borooah S, Dhillon B. Imaging in diabetic retinopathy: A review of current and future techniques. *Curr Diabetes Rev*. 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26582042>. Accessed November 24, 2015.
83. Colucciello M. Vision loss due to macular edema induced by rosiglitazone treatment of diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(9):1273-5. doi:10.1001/archophth.123.9.1273.
84. Colucciello M. Diabetic retinopathy. Control of systemic factors preserves vision. *Postgrad Med*. 2004;116(1):57-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15274289>. Accessed November 23, 2015.
85. Vila-Franca M; Nascimento J. Retinopatia Diabética, que factores de risco e qual a importância do seu controlo? In: Henriques J, Nascimento J, Silva F, coordenadores. 25 Perguntas e respostas: Retinopatia Diabética - novo paradigma de cuidados. Lisboa.; 2012:31-6.
86. Vila-Franca M, Henriques J. Retinopatia Diabética - Tratamento: controlo metabólico e de outros factores sistémicos. In: Silva R, Farah ME, eds. Manual de Retina. Lisboa: Lidel; 2015:110-1.
87. Mason RH, West SD, Kiire CA, et al. High prevalence of sleep disordered breathing in patients with diabetic macular edema. *Retina*. 2012;32(9):1791-8. doi:10.1097/IAE.0b013e318259568b.
88. Zhu D, Wang H, Zhang J, et al. Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrative stresses. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;87:138-147. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.07.015.
89. Hamilton A, Ulbig M, Polkinghorne P. Management of Diabetic Retinopathy. 1st ed. (Group BP, ed.). London; 1996.
90. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(9):1079-84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8790092>. Accessed April 14, 2014.
91. Henriques J. Retinopatia diabética como doença crónica – pontos chave em governação clínica. *Med News*. 2013;Jul/Ag:71-72.
92. Henriques J. Nota do editor - O sistema de financiamento da saúde – uma visão micro a partir do terreno da prática clínica (parte I). *Oftalmologia*. 2011;35(4 - Outubro-Dezembro):VII-VIII.
93. Henriques J. Nota do editor – O sistema de financiamento da saúde – uma visão micro a partir do terreno da prática clínica (parte II). *Oftalmologia*. 2012;36(1– Jan-Mar):VII-VIII.

PARTE 2

Algoritmo de Orientação Terapêutica/Seguimento dos doentes com Retinopatia Diabética não Proliferativa e Proliferativa

João Nascimento, Paulo Rosa e Rufino Silva

1. SEM LESÕES DE RETINOPATIA DIABÉTICA

- Está indicado o controlo oftalmológico anual
- Em casos de diagnóstico de DM recente sem sinais de RD, bom controlo metabólico, sem HTA ou dislipidemia e se em 2 ou 3 rastreios não houver evidência de RD, de acordo com critério clínico poder fazer-se o controlo bianual sem risco para o doente¹.

Excepções:

Diabetes tipo 1 – o primeiro controlo será feito após a puberdade ou depois de passados 5 anos do diagnóstico de diabetes. A partir do início da puberdade, controlo anual obrigatório dado o alto risco de complicações e carácter agressivo das mesmas.

Gravidez – A primeira observação deverá ser efetuada antes da conceção ou o mais tardar, durante o primeiro trimestre, sendo as reavaliações programadas no intervalo entre os 3-6 meses se não for detectada RD (ou esta for ligeira) ou entre os 1-3 meses se for detectada RDNP moderada. Estádios mais graves serão orientados de acordo com o nível seguinte de cuidados. Em situações de diagnóstico de Diabetes Gravídica a avaliação oftalmológica deverá ser imediata e se não existir RD, o controlo oftalmológico deverá ser programado para os 6 meses após o parto.

2. COM RETINOPATIA NÃO PROLIFERATIVA LIGEIRA OU MODERADA MAS SEM EDEMA MACULAR

- Controlo oftalmológico anual (ligeira) ou semestral (moderada)

3. RETINOPATIA DIABÉTICA NÃO PROLIFERATIVA LIGEIRA OU MODERADA COM EDEMA MACULAR

- Com edema macular ameaçando a fóvea.**
Ver actuação no Edema Macular Diabético mais à frente (Edema Macular Focal ou Multifocal).
- Com edema mas não ameaçando a fóvea.**
(Ver actuação no Edema Macular Diabético mais à frente Edema Macular Focal ou Multifocal).

4. COM RETINOPATIA DIABÉTICA NÃO PROLIFERATIVA GRAVE

Avaliação a cada 2-4 meses. Os períodos mais curtos são para os diabéticos tipo 1, insistindo na necessidade

de otimizar o controlo metabólico. (mais de metade dos pacientes (50,2%) desenvolverão RD proliferativa em menos de 1 ano e cerca de 1/3 destes (14,6%) terão RDP de alto risco ao fim desse período). RDNP grave e RDP de não alto risco poderão ser discutidas em conjunto porque os dados do ETDRS mostram que elas têm curso clínico semelhante e as recomendações subsequente para o tratamento são semelhantes².

Por isso, apesar dos estudos ETDRS, não recomendamos formalmente a fotocoagulação panretiniana nestes doentes², este procedimento (ou o TRP com laser de tipo PASCAL e envolvendo as áreas de isquemia periférica – ver mais à frente, ou o laser micropulsado com 10 a 15% duty cycle - PRP não ablativa - utilizando potências 2 a 2,5 maiores do que a usada para tratar a área macular, conforme seja utilizado entre arcadas e linha das vorticosas – zona 2 ou anterior à linha das vorticosas – zona 3) deverá ser uma opção para estes doentes, em especial nos seguintes casos:

- Doentes que não vão cumprir com o esquema de seguimento (lembramos que o controlo deve ser realizado pelo menos de 4 em 4 meses)
- Mau controlo metabólico da diabetes
- Ter realizado previamente cirurgia de catarata
- Ter catarata parcial que vai impedir futura fototerapia laser
- Cirurgia de catarata planeada
- Gravidez
- Olho adelfo com RD proliferativa
- Hipertensos graves
- Diabetes tipo 1 no jovem – por ter um desenvolvimento muito agressivo e rápido

No caso de uma RDNP muito grave 75% dos pacientes vão desenvolver uma RD Proliferativa ao fim de um ano e, no mesmo período 45% irão desenvolver RDP com critérios de alto risco², pelo que se aconselha uma panfotocoagulação (em 4 ou 5 sessões, cada uma de 400-500 impactos de 500 µm de diâmetro na retina), com intervalos médios de 3 semanas entre cada sessão. Em alternativa poderá ser ponderada a realização numa só sessão. O risco de desenvolver/agravar um edema macular, poderá ser atenuado se não se ultrapassarem os 800 impactos de 500 µm ou se se realizar laser PRP de tipo PASCAL. O laser PASCAL permite realizar o tratamento com menos lesão retiniana e menor risco de edema macular (“one session PRP”³)

Na presença de um edema macular associado dever-se-á proceder de acordo com o que se descreve à frente.

O doente deverá ser controlado aproximadamente 2-4

meses após terminar o esquema de fotocoagulação panretiniana (PRP) e, se a RD se encontrar inactiva e estável, passar a ser reavaliado a cada 6 meses.

Targeted retinal photocoagulation (TRP)

Os novos sistemas de campo ultra-amplio, nomeadamente a Angiografia de campo ultra-amplio, têm permitido identificar melhor as áreas de isquemia periférica, localizadas a um ou mais quadrantes. Por outro lado os novos sistemas de aplicação do laser com padrões previamente escolhidos e com tempos de acção laser da ordem dos milissegundos, têm permitido realizar fotocoagulação mais suave sem lesão tão marcada da retina e com diminuição dos efeitos inflamatórios. Estes laser de tipo PASCAL⁴ permitem assim realizar fotocoagulação suave nas áreas de isquemia com um efeito de produção de mediadores químicos (mais do que procurar fazer ablação dos foto-receptores ou criação de pontes de oxigénio). Assim é possível actuar de forma mais precoce na RDNP grave ainda antes de haver verdadeiramente neovascularização retiniana. Este método é denominado TRP (Targeted Retinal Photocoagulation) e poderá ser usado muito mais cedo na evolução da RDNP^{5,6,7}.

5. RETINOPATIA DIABÉTICA PROLIFERATIVA

Na RDP deve ser realizada, logo que possível, a fotocoagulação laser panretiniana (PRP), sendo esta ainda mais urgente, nos casos de RDP com critérios de alto risco, devido à possibilidade de perda acentuada de visão por hemorragia vítrea. É recomendável terminá-la em um a dois meses, em sessões espaçadas de uma a duas semanas, de 500-600 impactos de 500 µm na retina ou equivalente, de acordo com a lente de tratamento laser em uso.

Este tipo de tratamento deve ser realizado de acordo com o protocolo utilizado no estudo ETDRS.

Sempre que possível deve-se iniciar o tratamento pelos quadrantes inferiores, para que nos casos em que ocorra hemorragia vítrea, estes quadrantes, de mais difícil visualização após um hemovítreo, já se encontrem fotocoagulados.

O controlo oftalmológico, após a realização da fotocoagulação panretiniana, deve ser efetuado, preferencialmente, ao fim de 2-3 meses, devendo ser encurtado este período nos casos mais graves.

Recentemente foram publicados os dados do Protocolo S do DRCRNet¹⁰ que referem não existir inferioridade na

terapêutica com ranibizumab mensal nos doentes com RDP em comparação com a PRP, pelo menos aos 2 anos, sendo particularmente notório no coorte de doentes com EMD associado. Trata-se de um procedimento com resultados com nível 1 de evidencia, mas apenas a 2 anos. É menos eficiente (ou seja tem maiores custos) do que o laser PRP. Somos de opinião que nos doentes com EMD associado haverá indicação para terapêutica com anti-VEGF devendo ser avaliada a necessidade de associar a realização de laser PRP.

Em caso de difícil controlo da RDP

Os doentes já com panfotocoagulação, nos quais não se verificou uma regressão completa dos neovasos, ou que apresentem novas áreas de neovascularização na retina, no disco ou no segmento anterior (íris), ou ainda com novas hemorragias vítreas, têm indicação para a realização de reforço do laser, em padrão “fill in” (confluência) podendo ir até aos 4 ou 5000 spots, periferia distante e periferia extremas incluídas!

Se com esta estratégia o quadro continuar a progredir, propomos o uso de anti-VEGF intravítreos. Se ainda assim a situação não se estabiliza ou se ainda se observam zonas de risco, deve-se proceder a cirurgia vítreo-retiniana (CVR).

6. RETINOPATIA DIABÉTICA PROLIFERATIVA AVANÇADA

Vitrectomia precoce na RDP avançada^{11,12}

Na proliferação fibrovascular da papila e nos quadrantes nasais, se existirem sinais de progressão e actividade, mesmo que ainda não afecte a visão central, poderá ser ponderada uma vitrectomia precoce. A presença concomitante de edema macular, merece uma atenção especial, ponderando-se a associação de agentes intravítreos moduladores da resposta inflamatória e ou exsudativa (anti-VEGF / corticóides)^(III). Na tração macular ativa a vitrectomia precoce é mandatória.

Vitrectomia associada a terapêutica prévia com anti-VEGF¹³

Se existir uma RDP ativa com grandes áreas de aderências vítreo-retinianas e/ou membranas fibrovasculares com muito componente vascular, aconselha-se o recurso

a coadjuvantes anti-VEGF seguidos de vitrectomia. A utilização de anti-VEGF como coadjuvante nestas situações deve ser, no entanto, muito prudente, devido ao elevado risco de descolamento tracional da retina, que poderá ocorrer de forma muito rápida, pelo que se sugere a realização de observações diárias e proceder à cirurgia sem demoras^{12 (III)}.

Rubeose da íris

Se já existir rubeose da íris deve realizar-se uma fotocoagulação panretiniana extensa, que inclua a extrema periferia, eventualmente associada à terapêutica anti-VEGF e sempre seguida de fototerapia laser como factor de estabilização a longo prazo. A fotocoagulação da extrema periferia em algumas circunstâncias e quando a transparência dos meios o permita pode ter que ser completada recorrendo ao laser com oftalmoscopia indirecta com indentação, devendo estar presente o conceito de ablação retiniana da extrema periferia (até à pars plana); nestas circunstâncias a utilização de modulador anti-VEGF tem tido resultados particularmente promissores^(III).

Se não existir transparência de meios

A existência de alteração da transparência dos meios que altere a correcta avaliação da gravidade do quadro clínico retiniano é indicação para realização de ecografia ocular. A história clínica, a avaliação do olho adelfo e o resultado deste exame permitirão avaliar de forma indirecta o grau de proliferação vítreo-retiniana, o grau de risco cirúrgico e o grau de brevidade necessário à implementação das medidas terapêuticas adequadas.

Abaixo dos 65 anos, a catarata é mais prevalente em diabéticos do que na população não diabética da mesma idade, e se for compatível com visão aceitável e possibilitar a fotocoagulação, deverá ser objecto de atitude conservadora.

Se a catarata não permitir o seguimento, tratamento e controlo eficaz da retinopatia já existente, deverá efetuar-se uma façoemulsificação com colocação de LIO CP. Por princípio, a cirurgia de catarata deverá ser, sempre que possível, realizada com uma mácula “seca” (sem edema). A presença concomitante de edema macular merece uma atenção especial, aconselhando-se a associação de agentes intravítreos moduladores da resposta inflamatória e ou exsudativa (corticóides /anti-VEGF) pré, per ou pós-operatórios. Poder-se-á ainda ponderar terapêutica moduladora anti-inflamatória

subtenoniana de corticóides (acetato de triamcinolona) 2-4 semanas antes da cirurgia ou em per-operatório^(III).

Por isso ter sempre presente que, a cirurgia da catarata deverá ser antecedida de uma avaliação rigorosa da RD e, caso exista edema macular deverá ser realizado tratamento prévio e rigoroso acompanhamento do pós-operatório. Caso contrário, poderá surgir um agravamento do Edema Macular existente de difícil controlo no pós-operatório^(III).

Existindo hemovítreo associado a Descolamento Posterior do Vítreo, que não se absorva espontaneamente em algumas semanas, aconselha-se vitrectomia precoce (ou mesmo vitrectomia muito precoce, de acordo com critério clínico), preferencialmente cirurgia de pequena incisão (25G, 23G ou 27G)^(III).

Nos doentes fâquicos, sem opacificação do cristalino, o inevitável desenvolvimento da catarata pós operatória no curto médio prazo, deverá fazer o cirurgião ponderar a necessidade de realizar a vitrectomia combinada com facoemulsificação e com colocação de LIO CP^(III). A terapêutica complementar com endolaser deverá ser a regra podendo o reforço do laser ser realizado no pós-operatório de acordo com a necessidade de cada doente.

Existindo hemovítreo sem Descolamento Posterior do Vítreo, a vitrectomia está indicada precocemente, dando particular atenção às aderências vitreoretinianas que naturalmente vão dificultar a cirurgia. Nos doentes fâquicos sem opacificação do cristalino, o desenvolvimento da catarata no pós-operatório deverá fazer o cirurgião ponderar a necessidade de realizar cirurgia combinada de facoemulsificação com colocação de LIO CP. Durante a vitrectomia uma criteriosa e cuidada endodiatermia (sonda de diatermia) ou endofototerapia laser (sonda laser) deve ser realizada sobre todos os pontos de hemorragia activa durante a cirurgia. A terapêutica complementar com endolaser deverá ser a regra podendo o reforço do laser ser realizado no pós operatório de acordo com a necessidade de cada doente^(III).

À luz dos conhecimentos actuais a associação prévia de anti-VEGF poderá ser ponderada no sentido de diminuir o risco de hemorragia intra e pós operatória. A sua utilização deverá ser criteriosa realçando-se a necessidade de respeitar um curto intervalo de tempo entre a injeção de anti-VEGF e a vitrectomia (1-7 dias) para evitar a retração fibrovascular, o descolamento da mácula, rasgaduras e descolamento de retina^(III). O “shift fibrótico” dos Anti-VEGF na retinopatia diabética proliferativa é predominante a partir do 3º-4º dia pós injeção; antes predomina um efeito de vasoconstrição e anti exsudativo⁹. Na mesma linha e também contribuindo de forma menos rápida e menos intensa para o “shift fibrótico”, o laser, que à semelhança dos anti-VEGF, deve ser realizado antes da cirurgia, sempre que a transparência

de meios o permita. O laser prévio, deverá ser realizado em padrão PRP, iniciado logo que haja diagnóstico, com intervalos semanais, fraccionado e realizado à lâmpada de fenda.

O laser PRP permite tornar a cirurgia mais segura e rápida, reduzindo a neovascularização das membranas fibro-vasculares, a hemorragia intra-operatória e a formação de buracos e descolamento de retina. A seguir à vitrectomia é essencial avaliar a necessidade de reforço do laser PRP.

A hemo-suspensão pós operatória é cada vez menos frequente com os procedimentos cirúrgicos sugeridos mas, se acontece no pós operatório imediato, tem a sua etiologia a partir do tecido fibrovascular residual dissecado durante a vitrectomia ou corresponde a dispersão de sangue residual ou hemorragia a partir de traumatismo do corpo ciliar nas manobras finais da vitrectomia. É aconselhado esperar 2 a 3 semanas e controlar a densidade da hemosuspensão ao biomicroscópio, pela informação do doente relativamente à acuidade visual e por ecografia. Se ao fim de 4-6 semanas não surge melhoria é aconselhado realizar uma vitrectomia para restabelecer a visão e extrair os elementos do sangue que podem estimular a reproliferação, identificar e remover a causa da hemosuspensão, reavaliando o estado da proliferação fibrovascular, e reforçar o endolaser se necessário. Nestas situações impõe-se uma revisão de toda a retina com particular atenção para a sua periferia e cicatrizes das esclerotomias sob indentação.

As hemorragias tardias ocorrem, como alguns estudos referem, em 13 a 50% dos casos. Trata-se de proliferação de tecido fibrovascular das esclerotomias com origem no corpo ciliar ou a proliferação fibrovascular anterior com origem na retina periférica e extensão através da hialoideia anterior para a cápsula posterior do cristalino presente, por vezes com descolamento tracional da retina anterior e corpo ciliar, associado a hipotonia daí resultante. Trata-se de uma situação de extrema gravidade e de prognóstico funcional pobre. Está normalmente associado a jovens com DM1, isquemia retiniana severa, descolamento de retina tracional, regmatógeno ou misto, RDP não tratada ou respondendo mal à PRP, RDP com proliferação fibrovascular extensa, rubeose da íris pós operatórias, cirurgias múltiplas etc.

É uma situação mais frequente em doentes fâquicos onde foi poupado o cristalino, com o consequente difícil acesso à periferia retiniana onde ficou vítreo periférico residual associado a deficiente fotocoagulação na extrema periferia. Do ponto de vista fisiopatológico, por um lado existe um estímulo potencial à neovascularização por aumento da concentração de VEGF ao nível da retina periférica e do corpo ciliar aprisionado no vítreo residual periférico e, por

outro lado, existe uma redução da oxigenação retiniana pelo aumento da dificuldade à difusão de oxigênio a partir do corpo ciliar ainda envolto em vítreo. Acresce ainda o facto da retina periférica não ter sido fotocoagulada e por isso a corioideia periférica não oxigena a retina interna a este nível, por falta de “pontes de oxigênio” que as cicatrizes de fotocoagulação provocam^{15 (III) (II)}. A experiência mais recente de associar vitrectomia extensa à periferia, combinada com faco e endolaser sob indentação nos pacientes de maior risco, tem sido muito eficaz na prevenção desta temível complicação reduzindo-a a percentagens marginais^(III).

Se a RDP apresenta descolamento de retina tracionado ou ameaça de descolamento macular está indicada a vitrectomia para eliminar as tracções e permitir que a retina aplique. É normalmente uma cirurgia demorada e de grande pericia sendo necessário recorrer a variados procedimentos cirúrgicos: vitrectomia com indentação periférica, proceder a segmentação e delaminação, (o recurso ao *peeling* deve ser evitado pelo elevado risco de rasgaduras iatrogénicas) endodiatermia, endolaser, tamponamento com ar, gás ou óleo de silicone. De referir que nos doentes fáquicos, dado o grau de evolução da doença e da ameaça para a mácula, recomenda-se a realização de facoemulsificação com colocação de LIO CP em procedimento combinado e prévio à vitrectomia. A extração do cristalino facilita as manobras de acesso à patologia vítreo-retiniana da extrema periferia assim como a realização da sua fotocoagulação, necessárias à prevenção da temível **proliferação fibrovascular anterior** assim como ao controlo e estabilização da situação clínica.

Deve prevalecer o conceito da preservação da função visual salvando a estrutura fundamental da visão - a retina mesmo que seja necessário o sacrifício do cristalino e da acomodação. Contudo, o cirurgião terá sempre a última palavra em função da sua experiência^(III).

A eventual associação prévia de anti-VEGF está associada a uma redução dos tempos cirúrgicos, menor hemorragia intra e pós-operatória e maior facilidade em delaminar, contudo deverá ser criteriosamente ponderada nesta situação e realizada preferencialmente 1-3 dias antes da vitrectomia, uma vez que a sua utilização poderá favorecer a retração fibrovascular, agravar o descolamento macular, favorecer aparecimento de rasgaduras e o descolamento de retina misto^(III).

Quando existe um Descolamento de Retina Regmatógeno (ou misto), a cirurgia vítreo-retiniana deve ser urgente, dado o elevado risco de progredir para proliferação vítreoretiniana extensa e o grau de complexidade desta cirurgia aumentar. A libertação criteriosa de toda a proliferação, membranas e epicentros residuais por delaminação

impõe-se nesta situação clínica. O recurso às técnicas bimanuais oferece os melhores resultados^(III).

Deve proceder-se à retinopexia laser em todos os buracos ou rasgaduras, exceto se de localização macular, papilomacular, ou peripapilar. O recurso à depressão escleral pode ser ponderado, para suportar as rasgaduras periféricas e da média periferia nas quais a disseção e delaminação não sejam consideradas como eficazes^(III).

Perante a existência de RDP e glaucoma neovascular associado, sugere-se o uso de anti-VEGF, seguido (ou antecedido) de fotocoagulação o mais extensa possível, para estabilizar a longo prazo o efeito obtido. Na endofotocoagulação da extrema periferia deve estar presente o conceito de ablação retiniana da extrema periferia (até à *pars plana*); nestas circunstâncias a utilização de modulador anti-VEGF per-operatório parece estar particularmente indicado^(III).

Se mesmo assim não for suficiente para o controlo da PIO (associar terapêutica médica desde o início: atropina, dexametasona ou outro corticóide potente e hipotensor beta bloqueante), optar por ciclofotocoagulação, ciclocrioterapia (possível mas menos controlável) ou cirurgia filtrante^(III).

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES.; 2015. Available at: [http://diabetes.teithe.gr/UsersFiles/entypa/STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES 2015.pdf](http://diabetes.teithe.gr/UsersFiles/entypa/STANDARDS_OF_MEDICAL_CARE_IN_DIABETES_2015.pdf).
2. AAO Retina/Vitreous PPP Panel HC for QEC. Diabetic Retinopathy PPP. AAO. 2014. Available at: <http://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp--2014>.
3. Muqit MMK. Single-Session vs Multiple-Session Pattern Scanning Laser Panretinal Photocoagulation in Proliferative Diabetic Retinopathy. Arch Ophthalmol. 2010;128(5):525. doi:10.1001/archophthalmol.2010.60.
4. Blumenkranz MS, Yellachich D, Andersen DE, et al. Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. Retina. 2006;26(3):370-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508446>. Accessed April 15, 2014.
5. Jain A, Blumenkranz MS, Paulus Y, et al. Effect of pulse duration on size and character of the lesion in retinal photocoagulation. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960). 2008;126(1):78-85. doi:10.1001/archophthalmol.2007.29.
6. Reddy S, Hu A, Schwartz SD. Ultra Wide Field Fluorescein Angiography Guided Targeted Retinal Photocoagulation (TRP). Semin Ophthalmol. 24(1):9-14. doi:10.1080/08820530802519899.

7. Muqit MMK, Marcellino GR, Henson DB, et al. Optos-guided pattern scan laser (Pascal)-targeted retinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(3):251-8. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02307.x.
8. Mansour SE. The Versatility of MicroPulse Therapy: Current Clinical Applications and Research. In: AAO annual meeting. Chicago; 2012. Available at: <http://www.irisix.com/PhysicianEducation/Retina/DiabeticMacularEdema.aspx>.
9. Luttrull JK, Musch DC, Spink CA. Subthreshold diode micro-pulse panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2008;22(5):607-12. doi:10.1038/sj.eye.6702725.
10. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Panretinal Photocoagulation vs Intra-vitreous Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2015;314(20):2137-2146. doi:doi:10.1001/jama.2015.15217.
11. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol.* 1976;81(4):383-96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/944535>. Accessed August 8, 2015.
12. Gündüz K, Bakri SJ. Management of proliferative diabetic retinopathy. *Compr Ophthalmol Update.* 8(5):245-56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18201511>. Accessed November 20, 2015.
13. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2006;113(10):1695.e1-15. doi:10.1016/j.ophtha.2006.05.064.
14. João Nascimento, Victor Ágoas, José Henriques TQ. 25G vitrectomy.
15. Stefánsson E. Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol.* 51(4):364-80. doi:10.1016/j.survophthal.2006.04.005.

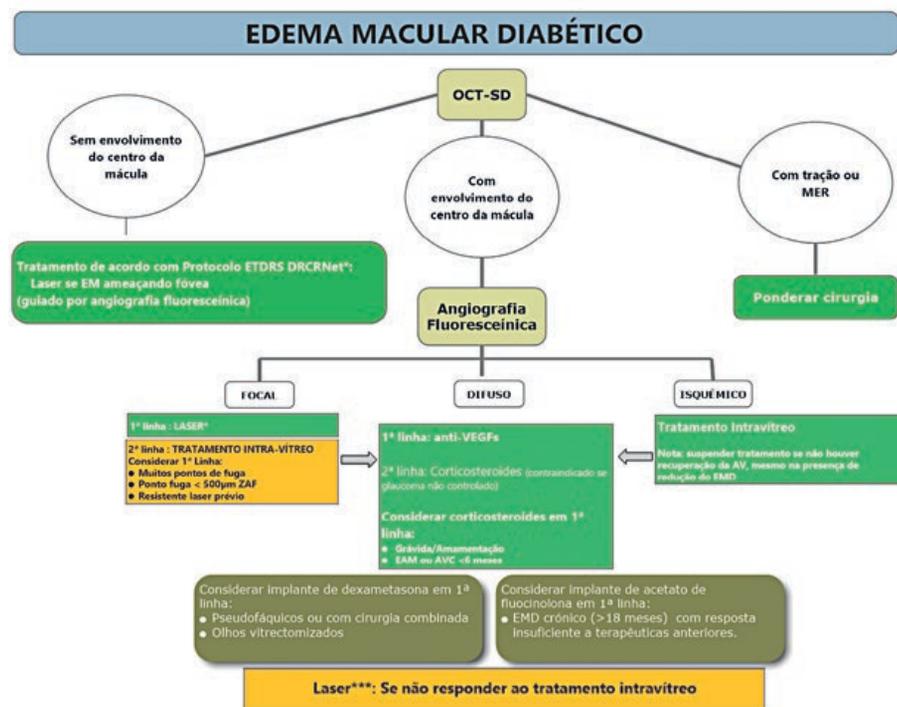
PARTE 3

Algoritmo de Orientação Terapêutica/Seguimento dos doentes com Edema Macular Diabético

João Figueira, Rufino Silva, José Henriques

FLUXOGRAMA DO TRATAMENTO DO EMD

(Proposta do GER-Grupo de Estudos de Retina de Portugal)



Resposta insuficiente

1. Sem melhoria da AV.
2. Melhoria da AV <5 letras.
3. A mesma AV com agravamento do EMD.
4. Diminuição da AV e aumento do EMD

NOTAS:

1. PRP dispersa (realizar 2-3 sessões à periferia e média periferia no total de cerca de 800-1500 spots 500 µm. Considerar realizar na RDNP grave e muito grave (ver parte 2). Considerar em alternativa TRP – Targeted Retinal Photocoagulation na RDNP grave e muito grave^{1,2}.
2. PRP completa (2-4 sessões à periferia ou média periferia, cerca de 2000-4000 spots 500 µm). Considerar fazer sempre em presença de RDP.

Diagrama 1 | Fluxograma de tratamento do EMD.

* Considerar usar a nova tecnologia laser - micropulses ou milipulses como EpM PASCAL
 ** Considerar a informação do Protocolo T na escolha do anti-VEGF
 *** Considerar terapêutica combinada, nova tecnologia laser e TRP ou PRP periférica

3. Considerar corticoides como 1ª linha quando:
 - a) Gravidez ou amamentação.
 - b) Risco cardio-vascular elevado (AVC ou EAM <6 meses).
 - c) Olhos vitrectomizados.
 - d) Pseudofáquicos.
4. Considerar implante de acetonido de fluocinolona:
 - 1) EMD crónico >18 meses.
 - 2) Casos de ausência de resposta completa ou EM crónico e persistente.
 - 3) Recorrência EMD.

INTRODUÇÃO

Estão atualmente disponíveis para o tratamento do Edema Macular Diabético (EMD) focal ou difuso, a fototerapia laser (fotocoagulação laser convencional ou os novos lasers milipulsados e micropulsados), as injeções intravítreas de anti-VEGF, injeções e implantes de libertação lenta de corticosteroides, e ainda a cirurgia (vitrectomia/facovitrectomia) (Diagrama 1).

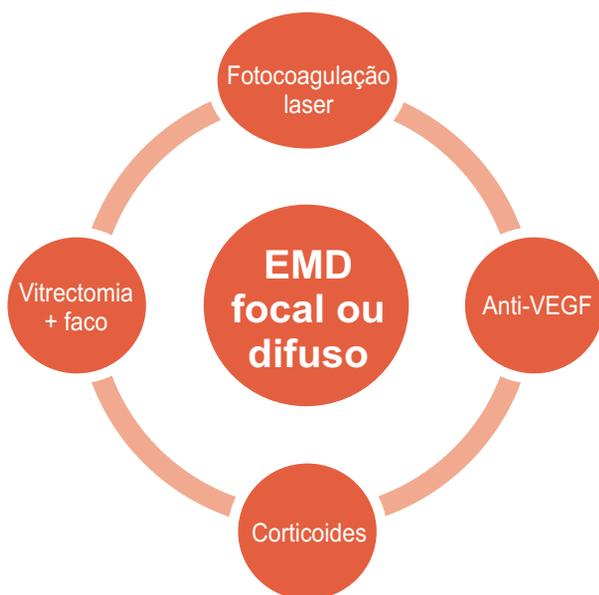


Diagrama 2 | Possibilidades terapêuticas do EMD focal ou difuso envolvendo a fóvea.

O estadiamento do EMD é um passo importante no planeamento da abordagem terapêutica: fototerapia laser / anti-VEGF / corticosteroides / vitrectomia, em monoterapia ou em combinação terapêutica. (Diagrama 2).

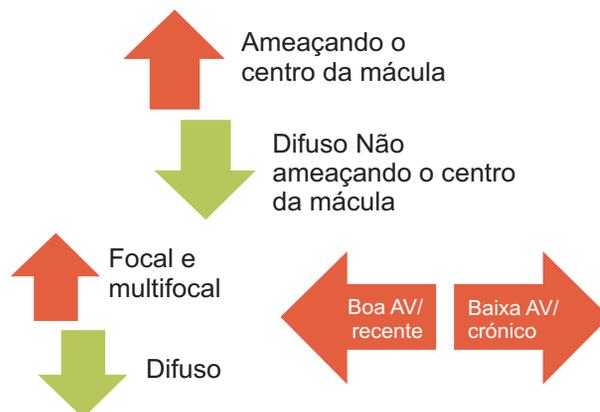


Diagrama 3 | Estadiamento e classificação do EMD com base na ameaça do centro da mácula, a sua morfologia/ localização e a Acuidade Visual boa ou baixa, relacionada com a duração da doença.

Este estadiamento pode conduzir à classificação do EMD em:

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

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

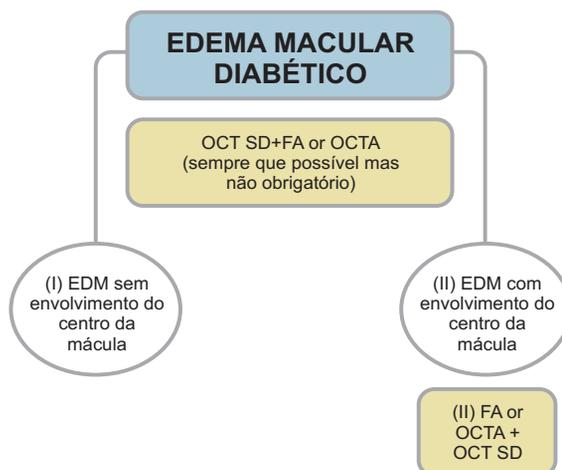


Diagrama 4 | EMD – clínica e MCDT permitem a grande distinção com implicações no protocolo terapêutico: sem envolvimento do centro da mácula e com envolvimento do centro da mácula.

A **Acuidade Visual (AV)** é um parâmetro que nos permite uma avaliação/estadiamento e uma apreciação prognóstico-funcional. Uma boa AV está normalmente relacionada com precocidade (menor tempo de evolução) da doença e edema focal ou multifocal que não comprometeu ainda a fóvea embora a possa já ameaçar. Tem normalmente um bom prognóstico funcional pois a retina pode recuperar a sua morfoestrutura em camadas. Baixa AV significa, normalmente, atingimento da fóvea, edema difuso, por vezes associado a placas lipoproteicas e relacionado com cronicidade, com alterações mais graves e, porventura, irreversíveis, à medida que a AV baixa. Naturalmente devido às alterações estruturais irreversíveis, a recuperação funcional é habitualmente pobre.

Drogas anti-VEGF para o EMD. Até à presente data, o **ranibizumab** e, mais recentemente, o **aflibercept**, continuam a ser os únicos fármacos anti-VEGF disponíveis para uso ocular que se encontram aprovados para o tratamento do EMD. No entanto, não existe evidência científica que comprove a melhor eficácia ou mesmo segurança de um fármaco em relação aos restantes nesta patologia³ e os resultados do DRCRNet protocolo T também mostraram que parece existir uma melhoria de resultados com o aflibercept ao fim de um ano de tratamento, mas só nas baixas visões de entrada⁴ (<69 letras, aproximadamente 20/50 ou pior).

Esta diferença em termos de acuidade visual não teve correspondência nos resultados anatómicos (espessura retiniana), não mostraram uma diferença estatisticamente significativa entre aflibercept (2,0 mg) e ranibizumab (0,3 mg). Aguardam-se os resultados do segundo ano do estudo.

Assim, o **bevacizumab**, apesar de não aprovado para uso intra-ocular, e de ser amplamente utilizado em regime “*off label*” para esse efeito, no que respeita à AV não tem um desempenho pior nas visões mais elevadas, apresentando, contudo menor capacidade anti-exsudativa⁴. Passaremos a designar a opção terapêutica por este tipo de fármacos de uma forma genérica (anti-VEGF), exceto quando for necessário fazer a distinção de altas e baixas visões.

Como referido anteriormente (ver parte I), é importante realçar que, na presença de Edema Macular Diabético (EMD), bem como na RD em geral, **o controlo dos fatores sistémicos é fundamental**⁵.

A avaliação de um diabético com EMD deve ser realizada em Consulta de Diabetes Ocular, através de um exame oftalmológico completo no qual se inclui a determinação da melhor AV corrigida (MAVC – escala ETDRS – score ETDRS), a fundoscopia e ainda a retinografia, o OCT e a angiografia fluoresceínica (AF). O OCT, além de ser usado para o estudo inicial, deverá ser usado também para a

avaliação da evolução clínica. Só assim se consegue ter uma classificação integrada dos vários parâmetros que definem cada edema macular em particular, permitindo desta forma, desenhar a melhor proposta terapêutica de acordo com as indicações que se seguem, bem como estabelecer um prognóstico funcional⁶.

CONSIDERAÇÕES PRÉVIAS

Edema macular diabético que não atinge o centro da mácula

Os casos em que o edema não atinge o centro da mácula não foram incluídos nos ensaios clínicos com terapêuticas intravítreas, pelo que, com base nos mesmos, não é possível tirar conclusões sobre a sua utilidade nestas situações. No entanto, no estudo ETDRS, os doentes com Edema Macular Clinicamente Significativo (EMCS) sem envolvimento da fóvea, beneficiaram do tratamento laser, **pelo que se recomenda esta terapêutica (laser) para os casos de EMD que, embora não envolvendo a área central, a coloquem sob ameaça**⁷.

Consideramos pois, ser aconselhado **iniciar precocemente o tratamento**⁸, por duas ordens de razões. Primeiro porque sabemos que o edema macular, se não tratado, irá evoluir. Segundo, com o uso de terapêutica laser focal longe da área foveal, ou com o uso dos novos lasers “poupadores” da retina, será desaconselhado esperar que se agravem as manifestações do EMD e só depois iniciar o tratamento laser ou outro tipo de tratamento.

Acuidade visual (AV) como parâmetro de decisão para iniciar tratamento do EMD

A AV não deverá ser o único indicador para se iniciar a terapêutica do EMD. Como vimos na parte I, o planeamento da terapêutica deverá ter em conta outros parâmetros tais como os dados da avaliação do fundo ocular, do OCT e eventualmente da angiografia.

Não está bem definida a acuidade visual abaixo da qual deveremos iniciar o tratamento do EMD com anti-VEGF ou corticóides. Os ensaios clínicos com os mais recentes tratamentos intravítreos apenas incluíram olhos com baixa de visão devido ao EMD e o limite superior da acuidade visual varia nos diversos estudos. À exceção do estudo RESTORE (que permitia a inclusão de doentes

com uma acuidade visual até 78 letras ETDRS, todos os restantes apenas permitiram acuidades visuais inferiores a 20/32 (65 letras ETDRS).

Assim, **a utilização destas novas armas terapêuticas (anti-VEGF e corticóides), nos casos de EMD com acuidades visuais abaixo dos referidos limites (65 letras=0,63), que correspondem, normalmente a edemas maculares difusos atingindo a fóvea com maior ou menor tempo de evolução e cronicidade, não parece ser motivo de controvérsia.**

Para os casos de muito boa acuidade visual, geralmente edema recente e com características focal ou multifocal, envolvendo de forma ligeira a área foveal, é necessário ponderar para cada doente, o risco/benefício destas terapêuticas, existindo alternativas como o laser focal.

Na presença de qualquer baixa da AV, se relacionada com a existência de EMD, o tratamento deverá ser iniciado logo que possível. Como referimos acima, o agravamento da AV é também uma questão de tempo.

Vantagens na precocidade do tratamento do EMD

É preferível instituir a terapêutica de forma precoce permitindo diminuir a necessidade e a frequência dos tratamentos. Com a utilização dos novos lasers, a lesão retiniana macular do laser, se existir, é diminuta^{9,10,11}.

Os estudos RESTORE e o DRRCR.net protocolo T demonstraram que os olhos com EMD mais recente tinham maior probabilidade de recuperação da visão^{4,12,13,14}. O estudo RISE/RIDE demonstrou que um atraso de dois anos no tratamento do EMD com anti-VEGF, nos olhos que durante esse período tinham apenas recebido monoterapia laser, não permitiu uma recuperação da visão no final do estudo, comparativamente aos olhos que tinham iniciado tratamento imediato com injeções intravítreas^{15,16}. Na extensão do estudo RESTORE, os olhos do grupo tratado apenas com monoterapia laser durante um ano passaram a ser tratados, nos dois anos seguintes, com ranibizumab e, no final do estudo, chegaram aproximadamente até aos 75% da recuperação que foi conseguida os olhos tratados com antiangiogénicos desde o início¹⁷.

Em relação aos corticosteróides, o dispositivo de libertação prolongada de dexametasona também se mostrou bastante eficaz no tratamento de olhos “naïves” e com EMD recente¹⁸. Por outro lado, o estudo FAME, com o acetato de fluocinolona, demonstrou ser especialmente eficaz na recuperação visual dos olhos com EMD há mais de 3 anos^{19,20}.

Em resumo, embora existam dados que apontem para uma boa recuperação funcional nos casos de EMD mais prolongado, em especial no estudo FAME com o Iluvien®, a maioria dos resultados parece indicar que **o tratamento mais precoce está associado a uma melhor recuperação visual.**

Exames imagiológicos como ajuda na opção da estratégia terapêutica e na avaliação da evolução (VER PARTE 1)

Como vimos na parte 1 deste documento, **a Tomografia de Coerência Ótica (OCT)** é uma ferramenta fundamental para a orientação terapêutica do EMD. Este exame não invasivo **é indispensável para muitas decisões terapêuticas, assim como para a monitorização da resposta ao tratamento.**

Recomendamos angiografia fluoresceínica antes de iniciar o tratamento do EMD e, posteriormente, sempre que necessário para esclarecer potenciais etiologias da perda de visão não associada ao EMD, bem como para avaliar a presença de isquemia macular ou periférica. Num futuro próximo a OCTA (OCT-angiografia) terá um papel importante na avaliação do EMD²¹.

Que tipo de laser usar

Há que distinguir claramente que tipo de edema macular diabético temos presente.

No EMD focal e multifocal de instalação recente mesmo que ameaçando o centro da mácula, é legítimo usar o laser focal (protocolo ETDRS-DRRCRNet), preferencialmente com parâmetros suaves (milipulsado, Pascal com End point Management ou micropulsado).

No EMD difuso comprometendo a fóvea com ou sem placas lipídicas não recomendamos a monoterapia com foto-coagulação convencional em grelha ETDRS DRRCRNet2007 (ver tabela 5). Esta apresenta pior recuperação visual em relação à monoterapia anti-VEGF ou aos tratamentos combinados intravítreos de anti-VEGF e de corticosteróides.

A utilização do laser convencional implica a lesão irreversível de uma parte significativa da retina macular. O tratamento combinado com laser subliminar ou milipulsado poderá contornar a componente lesiva do tratamento laser convencional mas, no EMD difuso, só deverá ser usado em segundo tempo, após a terapêutica inicial com anti-VEGF e/ou corticóide.

TRATAMENTO DO EMD FOCAL OU MULTIFOCAL AMEAÇANDO OU NÃO O CENTRO DA MÁCULA

Tratamento do EMD focal ou multifocal ameaçando ou não o centro da mácula

No EMD focal ou multifocal, recomendamos a fotocoagulação laser focal conforme protocolo ETDRS DRCRNet 2007 (ver tabela 5) ou com laser milipulsado a 10 ou 20 ms²², perante:

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

A distância de 500 µm é adequada para poupar a zona macular central das lesões do laser convencional.

O laser subliminar (ou milipulsado a 10 ms) poderá ultrapassar a componente lesiva do tratamento laser convencional e permitir aproximar mais do centro da fóvea.

Caso estas condições não se verifiquem, sugerimos o tratamento com fármacos intravítreos tal como preconizado para o EMD difuso, de que falaremos mais adiante.

Técnica laser a usar

Recomendamos a monoterapia com fotocoagulação convencional focal DRCRNet²³.

O tratamento com laser subliminar ou milipulsado poderá ser utilizado embora os resultados não sejam tão rápidos e obrigue a repetir tratamento. Tem, no entanto a vantagem de não produzir lesão visível com micropulsado^{9,10,24,25}, ou End Point Management^{9,22,26,27}. Em nossa opinião, o milipulsado a 10 ms ou 20ms pode ser uma alternativa intermédia a usar^{22,28}.

Tabela 5 | Focal ETDRS modificado DRCRNet 2007

PARÂMETROS LASER MILIPULSADO 10 A 20 MS
PARÂMETROS LASER MICROPULSADO
PARÂMETROS LASER COM END POINT
MANAGEMENT

Ver secção seguinte: EMD envolvendo o centro da mácula

FOCAL: Técnica ETDRS modificada pelo DRCR-Net - os microaneurismas continuam a ser tratados directamente como no clássico protocolo ETDRS, não necessitando, no entanto, da alteração da sua cor. Os spots também são mais pequenos (50 µm) e as queimaduras laser da retina subjacente, se existirem, devem ser menos intensas, levemente visíveis e de tonalidade levemente acinzentada²³.

A duração de spot varia entre 0,05 a 0,1s. Tratar particularmente os locais de edema focal: nos centros dos exsudados circinados e em áreas de IRMAs, não realizar dentro dos 500 µm centrais. Comprimentos de onda de verde a amarelo.

TRATAMENTO DO EMD DIFUSO AFETANDO O CENTRO DA MÁCULA

Tratamento do EMD difuso afetando o centro da mácula

Nos casos de EMD difuso afetando o centro da mácula, propomos em primeiro lugar o tratamento

intravítreo com anti-VEGF que se tem mostrado seguro e eficaz na recuperação visual, mesmo a longo prazo.

O ranibizumab obteve a sua aprovação na Europa na dosagem de 0,5 mg (em regimes PRN e “*treat-and-extend*”) e nos EUA na dosagem 0,3 mg (em regime

mensal), no tratamento do EMD. O tratamento aprovado para o ranibizumab consiste em iniciar com uma injeção por mês até a acuidade visual máxima ser atingida e/ou não existirem sinais de atividade da doença. Inicialmente, podem ser necessárias três ou mais injeções mensais consecutivas em doentes com EMD. Posteriormente, a monitorização e os intervalos de tratamento devem ser determinados pelo médico, e devem ser baseados na atividade da doença, conforme avaliado pela acuidade visual e/ou parâmetros anatómicos.

Se os doentes estiverem a ser tratados de acordo com um regime “tratar e estender” (“*treat-and-extend*”), uma vez atingida a acuidade visual máxima e/ou não existirem sinais de atividade da doença, os intervalos de tratamento podem ser estendidos passo a passo até que se verifique recorrência de sinais de atividade da doença ou perda de visão. Os intervalos de tratamento devem ser estendidos por não mais de um mês de cada vez para o EMD. Se recorrer atividade de doença, o intervalo de tratamento deve ser encurtado em conformidade²⁹.

Estes regimes são propostos para o ranibizumab, contudo para os restantes anti-VEGF poderão ser ligeiramente diferentes. **O bevacizumab** tem poucos estudos no EMD que permitam comparar diferentes regimes terapêuticos. Qualquer sugestão carece de fundamentação científica, embora **a maioria dos oftalmologistas utilize um regime PRN, semelhante ao descrito anteriormente para o ranibizumab, baseada na experiência e nos ensaios clínicos que compararam os dois fármacos em outras patologias**^{30,31,32}.

O aflibercept obteve a sua aprovação nos EUA e na Europa para o tratamento do EMD e o regime proposto foi baseado nos resultados dos estudos VIVID e VISTA, pelo que **é sugerida uma dose de carga com 5 injeções mensais de aflibercept (2 mg), seguidas de injeções bimensais no primeiro ano**³³.

Dados do DRCRNET protocolo I a 5 anos

Os resultados a 5 anos do DRCRNet Protocolo I³⁴ sugerem que nos olhos com EMD envolvendo o centro da mácula e com baixa de visão, o laser focal/grelha realizado no início da injeção intravítrea de ranibizumab não é melhor do que diferindo o tratamento para além das 24 semanas. Mais de metade dos olhos em que o laser foi diferido para depois das 24 semanas não necessitaram de laser pelo menos até aos 5 anos, embora tais olhos pudessem requerer mais injeções.

A maioria dos olhos tratados com ranibizumab e laser imediato ou tardio mantiveram a acuidade visual conseguida no primeiro ano e obtiveram uma redução muitíssimo significativa do número de injeções nos últimos 3 anos: no sub grupo do laser imediato foram administradas: 8,2,1,0,0 injeções no 1º, 2º, 3º 4º e 5º anos (média 13 nos 5 anos), respectivamente e, no sub-grupo do laser após 24 semanas foram administradas 9,3,2,1,0 injeções (média 17 nos 5 anos) nos mesmos períodos de tempo. Cerca de 1/3 dos doentes ainda mantiveram edema macular.

O Protocolo I, mostra ainda que no grupo de doentes com AV inicial ≤ 65 letras e que foram submetidos a tratamento com **ranibizumab associado a laser diferido, os ganhos de visão obtidos, a 5 anos de tratamento, foram de 17 letras**³⁴.

Indicações do anti-VEGF a usar de acordo com dados do DRCRNET protocolo T

Para visões baixas (<69 letras) iniciar com aflibercept, com uma média de 10 injeções no primeiro ano^a.

Para visões acima de 69 letras qualquer dos 3 anti-VEGF poderá ser usado com resultados sobreponíveis em relação à acuidade visual e ao número de injeções (média 9 injeções para os 3 anti-VEGF), no primeiro ano. No entanto, o bevacizumab tem um menor desempenho na redução da espessura central da fóvea⁴ e é sugerido um menor ganho de letras³⁵. Os resultados do Protocolo T referem-se a um ano de seguimento, aguardamos com expectativa os resultados com maior follow-up.

Uso de corticóides de efeito prolongado como 1ª linha

Tem sido proposto, em casos de edema macular difuso, particularmente quando existe baixa AV e um componente inflamatório importante, iniciar desde logo o tratamento com um corticóide de efeito medianamente prolongado (3-5 meses). Somos de opinião que se pode, nestes casos considerar a opção **combinação corticóide de ação prolongada e anti-VEGF**^{33,34,35}

^a Discute-se a importância neste ensaio clínico da formulação de 0,3mg de ranibizumab em vez dos 0,5mg usados na Europa. Aguardam-se resultados a 2 anos do Protocolo T.

e, decorridos 16 a 24 semanas associar laser de acordo com parâmetros ETDRS-DRCRNet e, preferencialmente com os novos lasers.

O uso de corticóides como 1ª linha poderá ainda estar indicado em doentes com patologia cardio-vascular, em grávidas, em pseudofáquicos e em doentes vitrectomizados (ver Diagrama 1: fluxograma de tratamento do EMD difuso).

Terapêutica combinada: laser - anti-VEGF - corticosteróides - vitrectomia

Os tratamentos intravítreos com anti-VEGF ou corticosteróides vieram, de facto, melhorar o prognóstico visual dos doentes com EMD. No entanto, uma percentagem significativa destes doentes continua a perder visão com as novas terapêuticas, estimando-se que cerca de 3 a 5% dos olhos tratados com ranibizumab diminuem 10 ou mais letras no primeiro ano^{12,14,36}.

Nestes casos, os referidos tratamentos em monoterapia, são inadequados e terapêuticas alternativas devem ser equacionadas³⁵.

Recentemente Dugel et al³⁷ comunicou à *AAO-sub speciality day* uma análise aos resultados do protocolo I a longo prazo. Conclui que nos olhos com < de 5 letras de ganho depois de 3 injeções mostram um ganho posterior insignificante durante os 3 anos de estudo. Mostrou ainda que os resultados obtidos nos 3 coortes (ganhos de < 5 letras, 5-9 letras e >10 letras) ao fim das 3 injeções, se mantiveram nesse nível de ganho ao longo dos 3 anos, sendo por isso um forte preditor de resposta. Concluiu que **terapêuticas adicionais ou métodos alternativos de acção devem ser considerados na resposta inadequada ou insuficiente no EMD depois de 3 injeções**³⁷.

A combinação dos anti-VEGF ou dos corticosteróides com o laser convencional focal/grelha ETDRS DRCRNet aparentemente e de acordo com uma análise menos aprofundada dos resultados nos ensaios clínicos, não está associada a uma melhoria da eficácia, comparativamente ao tratamento intravítreo anti-VEGF em monoterapia. Contudo, o DRCRNet protocolo T mostra que nos doentes com AV inicial ≤69letras e que foram submetidos a tratamento **com aflibercept, em 37% foi associada terapêutica laser convencional e os ganhos de letras foram de 18,9 letras**, muito superiores ao que estávamos habituados⁴.

O estudo RESTORE a um ano não mostrou diferença da monoterapia com Ranibizumab (RBZ) em comparação com a associação laser convencional com RBZ, tendo

sido praticamente sobreponível o ganho de letras de AV quando o laser é realizado em diferido após 24 semanas. O mesmo foi demonstrado no RESTORE *extension* a 3 anos onde o ganho foi de 6,7 letras na combinação RBZ+laser comparada com 8 letras em monoterapia RBZ¹⁷ embora a ECF no OCT seja idêntica nas duas modalidades terapêuticas. Quando o laser é realizado precocemente, existe uma tendência, embora não significativa, para que seja menor o ganho (3,7 letras em laser precoce contra 5,8 letras no laser tardio)^{13,14,17,38}. Já se havia demonstrado que a ser realizada terapêutica combinada o laser convencional deveria ser realizado em diferido após 24 semanas¹³.

Não está ainda provado em grandes ensaios multicêntricos que o laser não lesivo da retina, em combinação com anti-VEGF e/ou corticóides, possa ter resultados

	Lavinsky et al High Density MPLT (n=42)	RESTORE 0,5mg RBZ + sham laser (n=116)
Mean CNT change (µm)	- 154	- 118.7
Mean change of BCVA (ETDRS ltrs)	+ 12.5	+ 6.8 (± 8.3)
Eyes with ≥ 15 ltrs (3 lines) gain	48%	22.6%
(3 lines) loss	5%	0.9%
Baseline		
- Mean BCVA ltrs (Snellen)	40 (20/160)	64.8 (20/50-)
- Mean CMT (µm)	371 (297-619)	426.6 (±118)
Mean # of interventions in 1 yr:		
Laser tx	1.62	1.9 sham
Injections	n/a	7.0 (± 2.81)

melhores do que os obtidos com a combinação com laser convencional ETDRS DRCRNet. Contudo um estudo prospetivo, randomizado, controlado e dupla ocultação em doentes “naïves”, envolvendo 123 doentes com EMD não tratados previamente com AV variando entre 20/40 e 20/400, aponta nesse sentido⁹ com ganhos de 12 letras em monoterapia com laser micropulsado em comparação com as 6,8 letras da terapêutica com ranibizumab no RESTORE.

Recomendamos a estratégia combinada, pois a sua grande vantagem está na redução do número de injeções necessárias a longo prazo^{13,16,42}. Se observarmos os resultados do DRCRNet., Protocolo I, verificamos uma redução significativa do número de injeções a 5 anos, não sendo necessárias injeções no 4º e 5º ano de tratamento, para a manutenção dos ganhos inicialmente obtidos. No total, o grupo de doentes tratados com ranibizumab associado a laser diferido recebeu uma média de 17 injeções, durante os 5 anos de estudo, enquanto o grupo do laser imediato recebeu uma média de 13 injeções no mesmo período de tempo³⁴.

Uma percentagem dos doentes referidos como monoterapia anti-VEGF, na realidade, fizeram terapêutica combinada com laser^{4,15} por vezes realizada ao critério do investigador e nem sempre depois das 24 semanas. Nos ensaios clínicos quando se considerava que o tratamento anti-VEGF intravítreo em monoterapia não era suficientemente eficaz para a resolução do EMD, o laser, a realizar de forma diferida, era considerado como uma terapêutica de resgate obrigatória.

Uma resposta insuficiente ao tratamento anti-VEGF em monoterapia, deve motivar a sua suspensão e a procura de uma melhor alternativa. **Os doentes que não apresentem uma melhoria da acuidade visual e/ou da morfologia durante os primeiros meses de tratamento com anti-VEGF em monoterapia devem suspendê-lo e passar a regime combinado^{40,37}.**

Técnica laser a usar

Sempre que for necessária a fotocoagulação laser no EMD difuso afetando o centro da mácula, sugerimos a técnica conhecida por **ETDRS modificada pelo DRCR-Net⁴⁰** ou, se possível, **o laser subliminar micropulsado ou milipulsado com End point Management^{22,26,44,45}**, porque estas opções terapêuticas não lesam a retina e não causam alguns dos efeitos indesejados associados a este tipo de tratamento²⁵.

O tratamento com laser subliminar micropulsado ou laser milipulsado com End point Management poderá obrigar a repetir tratamento. O milipulsado a 10 ms ou 20ms e spots de máximo 100 micrómetros, pode ser uma alternativa intermédia a usar. Porvoca contudo alguma lesão retiniana, que se de pequeno diâmetro, não tende a aumentar, antes pelo contrário, ocorre frequentemente regeneração/substituição do EPR e fotorreceptores lesados e reposição da função^{46,47,48}.

Tabela 6 | Tratamento direto/Grelha ETDRS modificado DRCRNet 2007

TÉCNICA

Tratamento direto: tratar todos os microaneurismas em áreas de espessamento retiniano entre 500 e 3000 µm do centro da mácula mas fora dos 500 µm centrais, diretamente como no protocolo clássico ETDRS, não necessitando, no entanto, da alteração da sua cor. Os spots também são mais pequenos (50 µm) e as queimaduras laser da retina subjacente, se existirem, devem ser menos intensas, levemente visíveis e de tonalidade levemente acinzentada²³. A duração de spot varia entre 0,05 a 0,1 s e não realizar dentro dos 500 µm do centro da mácula.

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

PARÂMETROS LASER MICROPULSADO	
Teste de lesão pré-tratamento	
Modo	MicroPulso
Diâmetro de spot (adaptador)	160 µm
Lente	Área Centralis
Duração	200 ms
Ciclo de trabalho	5%
Comprimento de onda	577nm amarelo
Potência	~ 1000-1400 mW
Técnica	Escolhemos uma área da retina normal perto do bordo da área edemaciada. Dependendo da cor da pele dos pacientes, geralmente começamos com cerca de 500 mW em caucasianos e depois subindo por passos de 100mW até à observação de uma reação do tecido logo que visível. Se não tiver certeza, testar noutro lugar com a mesma energia.
Modo de tratamento MicroPulso	
Lente	Área Centralis
Duração	200 ms
Ciclo de trabalho (DC - duty cycle)	5%
Comprimento de onda λ	577nm amarelo
Potência	Reduzir para 50% ^{46,47} (*) da energia usada na produção da lesão térmica de teste MicroPulse (por ex.: se com 1000 mW se obtém queimaduras visíveis, passar a 500 mW para tratar) (* Sugerimos iniciar com 30-40% da energia da marca de teste ⁴⁸ . Ao fim de 3 meses, se necessário, usar mais energia, até 50% da marca de teste ⁴⁷ .)
Técnica & dicas de tratamento	Realizar tratamento com alta densidade de spots (spots confluentes – espaçamento 0,00 no sistema de <i>scanning</i> do feixe laser), guiado pelo padrão do OCT. Os microaneurismas não são deliberadamente tratados, mas serão eventualmente atingidos com o padrão de laser. É importante manter o spot focado durante todo o tratamento, porque não há alteração de cor. Uma margem extra de segurança existe com a técnica de MicroPulso, permitindo que os spots possam ficar mais perto um do outro sem risco de lesar a retina. Quando se usam as potências mais elevadas da ordem dos 600 a 700mW, é recomendado realizar o teste de lesão pré tratamento, porque pode haver maior pigmentação retiniana que tenha consequentemente maior capacidade de absorção da energia laser. Recomenda-se também não atingir a área foveal. Aguardar no mínimo 3 meses (3-6 meses) e repetir tratamento se necessário. Chong V. Yellow 577nm MicroPulse® Laser Guidelines. In: EURETINA. NICE; 2015.

PARÂMETROS LASER COM END POINT MANAGEMENT

Teste de lesão pré-tratamento

Modo	CW - contínuo
Diâmetro de spot (adaptador)	100 μm
Lente	Área Centralis
Duração	15 ms
Comprimento de onda λ	577nm amarelo ou 532nm verde-amarelo
Potência	Depende da área da retina mas variará entre 70-120mW

Técnica	Escolhemos uma área da retina normal perto do bordo da área edemaciada. Dependendo da cor da pele dos pacientes, geralmente começamos com cerca de 70 mW em caucasianos e depois subindo por passos de 10mW até à observação de uma reação do tecido. Logo que visível ao fim de 3 s, considera-se 100% ²⁶ . Se não tiver a certeza, testar outro lugar com a mesma energia.
----------------	---

Modo de tratamento End point Management

Diâmetro de spot (adaptador)	100 μm
Lente	Área Centralis
Duração	15ms
Ciclo de trabalho	5%
Comprimento de onda λ	577nm amarelo
Potência	Usar 30% da energia que causou uma marca visível.

Técnica & dicas de tratamento	Realizar tratamento com alta densidade de spots, guiado pelo padrão do OCT (mapa de espessura). Usar laser contíguo sobre a área edemaciada, baseada no OCT. Os microaneurismas não são deliberadamente tratados, mas serão eventualmente atingidos com o padrão de laser. É mais importante manter o <i>spot</i> focado durante todo o tratamento, porque não há alteração de cor. Uma margem extra de segurança existe com a técnica de End Point Management, permitindo que os spots possam ficar mais perto um do outro sem risco de lesar a retina
--	---

PARÂMETROS LASER MILIPULSADO 10 A 20 MS	
Teste de potência a utilizar no tratamento	
Modo	CW - contínuo
Diâmetro de spot (adaptador)	100 µm
Lente	Área Centralis
Duração	10-20 ms
Comprimento de onda λ	577nm amarelo ou 532nm verde-amarelo
Potência	Depende da área da retina mas variará entre 150-40mW
Técnica	Escolhemos uma área da retina normal perto do bordo da área edemaciada. Dependendo da cor da pele dos pacientes, geralmente começamos com cerca de 40 mW para 20 ms em caucasianos e depois subindo por passos 10mW até à observação de uma mínima reação do tecido. Logo que visível ao fim de 3 s, considera-se a potência de tratamento ²⁶ . Se não tiver certeza, testar noutro lugar com a mesma energia.
Dicas de tratamento	Realizar tratamento guiado pelo padrão do OCT. Usar spots laser mais próximo sobre a área edemaciada, baseada no OCT. Os microaneurismas podem ser deliberadamente tratados, mas também poderão ser eventualmente atingidos com o padrão de laser. Não há margem de segurança com a técnica milipulso, os locais de impacto causam alguma lesão retiniana: EPR e segmentos externos dos foto-recetores, por isso se observa alguma mudança na reflectância da retina em cada spot ^{26,28} .

Lavinsky D, Sramek C, Wang J, et al. Subvisible retinal laser therapy: titration algorithm and tissue response. *Retina*. 2014;34(1):87-97²⁶.

CASOS PARTICULARES DE EMD

EMD difuso e isquemia macular

Nos casos de EMD difuso em que se verifica uma isquemia macular associada, as opções terapêuticas continuam a ser controversas. Os estudos multicêntricos que confirmaram a eficácia dos anti-VEGF no EMD excluíram os olhos com isquemia macular, pelo que não é possível tirar conclusões sobre a eficácia dos referidos fármacos

nestes casos em concreto. Embora o estudo ETDRS recomende a fotocoagulação laser nestas situações⁷, o prognóstico visual é pior comparativamente aos casos sem isquemia^{52,53,54}, não sendo inclusivamente recomendada por alguns autores⁵⁵. Apesar do mau prognóstico, a nossa sugestão é a de **realizar o tratamento com fármacos anti-VEGF e monitorizar mensalmente a acuidade visual e a evolução do EMD com OCT. Caso não se verifique uma melhoria da acuidade visual após a resolução do**

edema, o tratamento deverá ser abandonado.

Os corticosteroides intravítreos poderão ser uma alternativa nos casos em que os anti-VEGF estão contraindicados ou quando estes últimos se mostraram ineficazes na redução do EMD. Na isquemia macular pode ser uma boa opção.

Tal como com os anti-VEGF, também nestes casos, se a resolução do EMD não for acompanhada de recuperação da acuidade visual, o tratamento deve ser suspenso.

EMD difuso bilateral

Um problema que se coloca nos doentes diabéticos é encontrar a melhor forma de tratar os muitos casos de EMD bilateral. Alguns autores sugerem o tratamento bilateral no mesmo dia^{56,57}. O risco de endoftalmite é muito baixo, embora não desprezível, com uma frequência de cerca de 0.04%/injeção⁵⁸, até mesmo cumprindo com todos os cuidados recomendados, não é possível garantir que não possa ocorrer no mesmo doente. Adicionalmente, são conhecidos alguns casos de efeitos adversos nos dois olhos após injeção intravítrea bilateral no mesmo dia, estando a utilização do bevacizumab mais sujeita a este tipo de complicações, provavelmente por estar associada a uma maior manipulação e ser usada a mesma ampola para vários olhos.

Por outro lado, a injeção bilateral do anti-VEGF aumentará provavelmente para o dobro a concentração plasmática habitual do fármaco após uma injeção monocular, o que poderá constituir um problema de segurança acrescido nos doentes diabéticos⁵⁹.

Sugerimos que seja ponderado o risco benefício da injeção bilateral em função do contexto clínico e assistencial.

Presença de componente vitreogénico ou Membrana Epiretiniana (MER)

Nos casos em que o **OCT evidencie a presença de tração vítreo-macular ou de MER, deve ponderar-se o tratamento cirúrgico**, porque esta terapêutica está associada a uma melhoria da acuidade visual e a uma redução do EMD^{60,61,62,63}.

A presença de MER bem como uma pior acuidade visual pré-operatória estão aparentemente associadas a melhores resultados funcionais, pelo que **são provavelmente os bons indicadores para a decisão cirúrgica**⁶⁴.

Associar vitrectomia

Quando for necessária a vitrectomia, recomendamos o uso de triamcinolona intraoperatória para facilitar as manobras cirúrgicas, nomeadamente o descolamento mecânico da hialóide posterior, pelagem de membranas e vitrectomia periférica, mas também para aproveitar o corticosteroide residual na cavidade vítrea no final da cirurgia, para um efeito farmacológico no tratamento do EMD no período pós-operatório. Devido ao perigo de hipertensão ocular, devem manter-se estes doentes sob vigilância⁶¹.

A pelagem da MLI nos doentes submetidos a vitrectomia para tratamento do EMD continua a ser controversa. Os artigos publicados parecem mostrar uma mais rápida e significativa redução da espessura macular, embora não necessariamente associada a uma melhoria da acuidade visual, quando a mesma é realizada^{65,66}. Por esse motivo, a decisão desse passo cirúrgico vai depender de cada caso e da experiência do cirurgião para a realizar.

Em doentes com EMD difuso, mas sem evidência de tração macular no OCT, não recomendamos a VVP (vitrectomia via pars plana), já que os resultados funcionais são muitas vezes decepcionantes^{62,61}. Contudo, a decisão vai depender de cada caso e da experiência do cirurgião.

A ocriplasma está disponível no mercado e indicada para o tratamento das trações vítreo-maculares. Existem relatos que confirmam a utilidade da vitreólise química no tratamento do EMD associado a tração vítrea^{67,68,69,70}. Contudo, o modo, ou indicações mais precisas, da aplicação desta terapêutica requer ainda validação a partir de estudos multicêntricos, num contexto de retinopatia diabética.

Ponderando bem os custos benefícios, podemos equacionar a administração intravítrea deste fármaco na presença de EMD associado a tração vítreo-macular focal (inferior a 1500 micrómetros), com a hialóide posterior pouco espessa, desde que não exista MER concomitante, e em doente fáquico⁷¹.

Catarata e EMD

A catarata é mais frequente e ocorre mais precocemente nos doentes diabéticos⁷², sendo quase incontornável se forem utilizados corticosteroides intraoculares para o tratamento da RD^{12,19,20,73}.

A evolução na cirurgia da catarata tornou este procedimento pouco invasivo e seguro, no entanto, **num doente com RD, e em especial se apresentar EMD, os**

mediadores pró-inflamatórios associados ao trauma cirúrgico favorecem o aparecimento ou agravamento desse edema após a cirurgia, que se torna muitas vezes de difícil resolução, comprometendo o sucesso funcional da intervenção^{74,75,76,77,78,79}. Por esse motivo, **recomendamos a “proteção” dos doentes diabéticos que vão ser submetidos a cirurgia de catarata**, para evitar este tipo de complicação.

Assim, sugerimos que os **doentes diabéticos, sem EMD, devam efetuar profilaxia do edema macular pós-cirúrgico com a aplicação tópica de um anti-inflamatório não esteróide a iniciar pré-operatoriamente**. O nepafenac provou a sua eficácia na redução do risco de aparecimento desta complicação em doentes com RD num estudo prospetivo, randomizado, mas a sua superioridade em relação aos outros anti-inflamatórios não esteróides tópicos não está esclarecida^{80,81}.

Nos casos em que a cirurgia se realiza em olhos já com EMD, recomendamos, para além do tratamento tópico atrás proposto, a injeção intra-operatória de um corticosteroide (triamcinolona ou dispositivo de libertação prolongada de dexametasona) ou eventualmente de um anti-VEGF intravítreo, porque parecem estar associados a uma maior redução da espessura macular e a uma melhor recuperação visual no pós-operatório imediato^{82,83,84}. **A utilização pré-operatória de um corticóide tópico/sub-tenoniano ou de anti-VEGF/corticoide intravítreo uma semana antes da cirurgia também poderá ser uma boa opção terapêutica**. O estudo PREMED será importante para clarificar qual destes fármacos em monoterapia ou em associação é mais eficaz no controlo do EMD associado à cirurgia de catarata.

Após a cirurgia de catarata, o tratamento do EMD deverá ser feito de acordo com cada caso em particular.

CONSIDERAÇÕES SOBRE MELHORIA DE PROCESSOS E EFICIÊNCIA

Para diminuir o *burden* terapêutico nos serviços com elevada procura

No caso de muito elevada procura por cuidados de saúde e para os serviços em que a logística não permite o adequado cumprimento do apresentado acima, sugerimos um **regime conhecido por T&E- *treat and extend***, do tipo “proativo” para os anti-VEGFs.

Neste regime, o doente tem uma dose de carga de 3 injeções mensais que deverão continuar até atingir uma estabilidade da visão. Atingido este ponto, o intervalo entre as injeções será aumentado para um mês, mas nessa visita receberá obrigatoriamente um novo tratamento e fará o controlo da acuidade visual, bem como um OCT. Se mantiver a estabilidade da visão, um novo aumento no intervalo entre tratamentos poderá ocorrer até um máximo de 3 meses. Se houver um agravamento da visão, as injeções voltam à periodicidade mensal até conseguir nova estabilidade e, só posteriormente haverá lugar a novo alargamento do intervalo entre tratamentos de acordo com o já descrito.

Este regime foi testado apenas com ranibizumab, no estudo RETAIN que confirmou a sua não-inferioridade em

relação ao regime *PRN*, possibilitando uma redução para cerca de metade das consultas necessárias neste último regime, mas com um incremento médio de 2 injeções no período de 2 anos⁸⁴.

Poderá haver algumas adaptações (ainda que não testadas em ensaios clínicos aleatorizados com dupla ocultação realizados até ao momento), aos outros anti-VEGF, nomeadamente ao **afibercept de acordo com o referido acima, pois o seu uso está recomendado para AV mais baixas de acordo com o Protocolo T. Não esquecer contudo as informações recentes sobre a estabilidade do ganho conseguido ao fim de 3 injeções e considerar realizar um *switch* terapêutico ou uma associação terapêutica em caso de resposta insuficiente ao fim de 3 injeções**⁴⁰.

A questão dos custos e as suas implicações

Os preços destes novos fármacos aumentaram exponencialmente os custos e os orçamentos dos sistemas de saúde. Por este motivo, algumas entidades limitam, de forma precisa, a sua utilização.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), no Reino Unido, apenas autoriza a administração do ranibizumab nos casos de EMD com espessura macular central > 400 μm ⁸⁵. Esta decisão baseou-se nos resultados do estudo RESTORE em que os olhos com < 300 μm tiveram uma resposta semelhante ao laser e, entre 300 a 400 μm , tiveram melhorias mínimas¹⁴. Estes dados estão em linha com a existência de associação entre menor espessura, melhor AV de entrada, menor duração do EMD, localização focal.

A questão económica é também a principal, se não a única, justificação para o uso do bevacizumab em Oftalmologia, apesar dos aspectos legais relacionados com o uso *off-label* de fármacos.

Numa altura em que os recursos são cada vez mais escassos, torna-se crucial **a individualização terapêutica, tentando ajustar o tratamento mais eficaz e adequado a cada doente em particular**. A identificação de marcadores que nos ajudem a identificar antecipadamente os doentes que possam vir a beneficiar destas terapêuticas mais onerosas será fundamental nesta caminhada. **E a resposta às 3 primeiras injeções de anti-VEGF preditivas do ganho que se irá conseguir**⁴⁰.

Terapêutica personalizada mais eficaz e mais eficiente

Estadiar e segmentar o EMD em termos de envolvimento ou não do centro da mácula e existência de EMD focal-multifocal versus difuso, permite desde logo planear o regime terapêutico e o tipo de 1ª linha de tratamento: entre fototerapia laser / terapêutica anti-VEGF versus terapêutica combinada.

Por outro lado, e de acordo com dados do DRONet Protocolo T, **é importante distinguir os doentes com boa acuidade visual (com EMD recente, focal ou multifocal), dos doentes com baixa acuidade visual (edema difuso envolvendo o centro da mácula, associado a exsudados duros e placas lipídicas, bem como a alterações morfo-estruturais avançadas e irreversíveis da retina – EMD muitas vezes crónico)**. Com o Protocolo T, ficamos a saber que, a 12 meses, **o aflibercept foi o anti-VEGF com superioridade em relação ao ganho de visão nas baixas AV de entrada**. Aguardam-se os resultados a 2 anos já que o estudo do DRONet, Protocolo I, a 5 anos, demonstra também ganhos significativos (de 17 letras) no grupo de doentes com pior AV basal, tratado com ranibizumab associado a laser diferido³⁴.

Muito provavelmente, o cut off da AV entre boas/baixas AV poderá ser mais baixo, talvez as 70 letras. De qualquer forma, fica claro que, **personalizar o tratamento, dando a cada doente aquilo que ele precisa e que se torna mais eficaz em função do seu estadiamento, tem ganhos de eficácia em geral e ganhos de eficiência.**

Tendo presente a necessidade de avaliação custo/benefício e a necessidade de manter viáveis os sistemas de saúde de acesso universal, **é importante selecionar o tratamento mais eficaz e adequado a cada doente em particular**, porque as terapêuticas são quase sempre muito onerosas para os sistemas de saúde.

Assim, propomos algumas limitações, perante as quais, em nossa opinião, os tratamentos intravítreos deveriam ser bem equacionados, se não mesmo contra-indicados. Com esta atitude, reduzimos os custos com a medicação e a sobrecarga dos serviços e evitamos, em especial, riscos desnecessários quando sabemos que o benefício é a priori muito reduzido ou nulo.

Assim, no tratamento do EMD, não devemos injetar qualquer fármaco anti-VEGF se:

- não houver evidência de EMD no OCT
- a melhor acuidade visual corrigida for superior a 20/25 a menos que exista EMD difuso não acessível a laserterapia
- existir qualquer patologia macular que previsivelmente impeça a recuperação visual

Consideramos que, **sempre que possível, se proceda a maior personalização e customização da terapêutica no EMD, em particular no EMD difuso que envolve o centro da mácula**. Temos consciência que muitas vezes isso só é possível com um cuidado mais personalizado e com tempo para o doente, ao qual este tem direito.

OBSERVAÇÕES

- 1 - Algumas orientações e protocolos aprovados pelo GER poderão ser úteis para uma melhor adequação dos procedimentos relacionados com injeções intravítreas/subtenonianas.
- 2 - Todos os doentes deverão ser devidamente informados e esclarecidos dos tratamentos propostos, bem como devem assinar os respetivos consentimentos informados. O GER disponibiliza *online* estes consentimentos informados.
- 3 - Após a injeção intravítrea de corticoides os doentes deverão realizar um controlo oftalmológico da PIO entre o 1º e 2º mês e posteriormente de 2 em 2 meses.

Se existir HTO o doente deverá ser orientado de acordo com o quadro clínico.

- 4 - A injeção intravítrea de anti-VEGF deve ser cuidadosamente avaliada em doentes com proliferação fibrovascular, devido ao perigo de descolamento tracional da retina.

REFERÊNCIAS

- Muqit MMK. Single-Session vs Multiple-Session Pattern Scanning Laser Panretinal Photocoagulation in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(5):525. doi:10.1001/archophthalmol.2010.60.
- Muqit MMK, Marcellino GR, Henson DB, et al. Optos-guided pattern scan laser (Pascal)-targeted retinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(3):251-8. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02307.x.
- Ollendorf DA, Colby JA, Pearson SD. COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF ANTI-VEGF AGENTS FOR DIABETIC MACULAR EDEMA. *Int J Technol Assess Health Care*. 2013;29(04):392-401. doi:10.1017/S0266462313000500.
- Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193-203. doi:10.1056/NEJMoa1414264.
- Vila-Franca M, Henriques J. Retinopatia Diabética - Tratamento: controlo metabólico e de outros fatores sistémicos. In: Silva R, Farah ME, eds. *Manual de Retina*. Lisboa: Lidel; 2015:110-1.
- Cunha-Vaz J. Retinopatia Diabética. LXXXII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología; 2006.
- Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960). 1985;103(12):1796-806. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2866759>. Accessed August 10, 2015.
- Henriques J. Qual a importância da deteção e tratamento precoce? In: Henriques J, Nascimento J SR, ed. 25 Perguntas e respostas: Retinopatia Diabética - novo paradigma de cuidados. 1st ed. Lisbon: Grupo de Estudos da Retina; 2012:37-41. Available at: www.ger-portugal.com.
- Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LAS, Dare A, Farah ME, Belfort R. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(7):4314-23. doi:10.1167/iovs.10-6828.
- Ohkoshi K, Yamaguchi T. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema in Japanese patients. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(1):133-9. doi:10.1016/j.ajo.2009.08.010.
- Sivaprasad S, Elagouz M, McHugh D, Shona O, Dorin G. Micropulsed diode laser therapy: evolution and clinical applications. *Surv Ophthalmol*. 55(6):516-30. doi:10.1016/j.survophthal.2010.02.005.
- Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-1077.e35. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.031.
- Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2312-8. doi:10.1016/j.ophtha.2012.08.022.
- 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. doi:10.1016/j.ophtha.2011.01.031.
- 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. doi:10.1016/j.ophtha.2013.02.034.
- Do D V, Nguyen QD, Khwaja AA, et al. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(2):139-45. doi:10.1001/2013.jamaophthalmol.91.
- Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1045-53. doi:10.1016/j.ophtha.2013.11.041.
- Udaondo P, Garcia-Delpech A, Llopis MD, Pina B. One Year results of Intravitreal Dexamethasone Implant in Drug -Naive Patients with Diabetic Macular Edema. AAO annual meeting Poster 213, 208
- Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):626-635.e2. doi:10.1016/j.ophtha.2010.12.028.
- Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2125-32. doi:10.1016/j.ophtha.2012.04.030.
- Gajree S, Borooah S, Dhillon B. Imaging in diabetic retinopathy: A review of current and future techniques. *Curr Diabetes Rev*. 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26582042>. Accessed November 24, 2015.

22. Henriques J, Lavinsky D, Cardillo JA. Retinopatia Diabética - Tratamento: Laser - novos lasers. In: Silva R, Farah ME, eds. Manual de Retina. Lisboa: Lidel; 2015:112-18.
23. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Fong DS, Strauber SF, Aiello LP et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125:469-480. doi:10.1093/ophth.125.469-480.
24. Dorin G. Subthreshold and micropulse diode laser photocoagulation. *Semin Ophthalmol*. 2003;18(3):147-53. doi:10.1076/soph.18.3.147.29812.
25. Figueira J, Khan J, Nunes S, et al. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(10):1341-4. doi:10.1136/bjo.2008.146712.
26. Lavinsky D, Sramek C, Wang J, et al. Subvisible retinal laser therapy: titration algorithm and tissue response. *Retina*. 2014;34(1):87-97. doi:10.1097/IAE.0b013e3182993edc.
27. Palanker D, Lavinsky D, Blumenkranz MS, Marcellino G. The impact of pulse duration and burn grade on size of retinal photocoagulation lesion: implications for pattern density. *Retina*. 2011;31(8):1664-9. doi:10.1097/IAE.0b013e3182115679.
28. Henriques J. Laser milipulsado e laser micropulsado. *Oftalmol rev SPO*. 2104;38(3):191-3.
29. Ranibizumab RCM.
30. Martin DF, Maguire MG, Ying G, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-908. doi:10.1056/NEJMoa1102673.
31. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-411. doi:10.1016/j.ophtha.2012.04.015.
32. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9900):1258-67. doi:10.1016/S0140-6736(13)61501-9.
33. Korobelnik J-F, Do D V, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-54. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.006.
34. Henriques J, Vaz-Pereira S, Nascimento J, Rosa PC. [Diabetic eye disease]. *Acta Med Port*. 28(1):107-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25817504>. Accessed October 25, 2015.
35. Pinto R, Henriques J. Retinopatia Diabética - Tratamento: Corticoides, Anti-Angiogénicos e Terapêutica combinada. In: Silva R, Farah ME, eds. Manual de Retina. Lisboa: Lidel; 2015:119-23.
36. Vaz F, Siva F, Henriques J. O que se entende por terapêutica combinada no tratamento da Retinopatia Diabética? In: Henriques J, Nascimento J, Silva R, eds. 25 Perguntas e respostas: Retinopatia Diabética - novo paradigma de cuidados. 1a ed. Lisboa: GER- Grupo de Estudos da Retina.; 2012:123-30. Available at: www.ger-portugal.com.
37. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399-405. doi:10.2337/dc10-0493.
38. Dugel P, Campbell J, Holecamp N, et al. Long-term Response to Anti-VEGF Therapy for DME can be Predicted After 3 injections. An Análises of the Protocol I Data. In: AAO, ed. AAO annual meeting - sub specialty day. Las Vegas: AAO; 2015.
39. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):609-14. doi:10.1016/j.ophtha.2010.12.033.
40. Barteselli G, Kozak I, El-Emam S, Chhablani J, Cortes MA, Freeman WR. 12-month results of the standardised combination therapy for diabetic macular oedema: intravitreal bevacizumab and navigated retinal photocoagulation. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(8):1036-41. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304488.
41. Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(4):469-80. doi:10.1001/archophth.125.4.469.
42. Lavinsky D, Chalberg TW, Mandel Y, et al. Modulation of transgene expression in retinal gene therapy by selective laser treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(3):1873-80. doi:10.1167/iovs.12-10933.
43. Henriques J, Nascimento J, Rosa P, Vaz F, Amaro M. Laser fototérmico e sua interação com a retina humana. *Oftalmol rev SPO*. 2013;36:353-364. Available at: <http://repositorio.hff.min-saude.pt/handle/10400.10/903>. Accessed April 14, 2014.
44. Sher A, Jones BW, Huie P, et al. Restoration of retinal structure and function after selective photocoagulation. *J Neurosci*. 2013;33(16):6800-8. doi:10.1523/JNEUROSCI.1044-12.2013.
45. Jiang C, Klassen H, Zhang X, Young M. Laser injury promotes migration and integration of retinal progenitor cells into host retina. *Mol Vis*. 2010;16:983-90. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2890578&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed August 22, 2015.

46. Harris JR, Brown GAJ, Jorgensen M, et al. Bone marrow-derived cells home to and regenerate retinal pigment epithelium after injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(5):2108-13. doi:10.1167/iovs.05-0928.
47. Chong V. Yellow 577nm MicroPulse® Laser Therapy for Diabetic Macular Edema. In: EURETINA. NICE; 2015. Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=h-m1l1CeyUpA>.
48. Chong V. Yellow 577nm MicroPulse® Laser Guidelines. In: EURETINA. NICE; 2015. Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=rqzNr49OAYU>.
49. Chong V. Fovea-friendly MicroPulse Laser-Tissue-Laser for DME in the Anti-VEGF Era. *Retin Today suplem.* 2012;7-10.
50. Abreu JF de, Mota M, Reis J. Estudos sobre Retinopatia Diabética IV. Oclusão capilar. *Exp Ophthalmol.* 1979;5:31-4.
51. McDonald HR, Schatz H. Grid photocoagulation for diffuse macular edema. *Retina.* 5(2):65-72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4048661>. Accessed December 1, 2015.
52. Ticho U, Patz A. The role of capillary perfusion in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 1973;76(6):880-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4796764>. Accessed December 1, 2015.
53. Hamilton A, Ulbig M, Polkinghorne P. Management of Diabetic Retinopathy. 1st ed. (Group BP, ed.). London; 1996.
54. Bakri SJ, Risco M, Edwards AO, Pulido JS. Bilateral simultaneous intravitreal injections in the office setting. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(1):66-9.e1. doi:10.1016/j.ajo.2009.02.013.
55. Lima LH, Zweifel SA, Engelbert M, et al. Evaluation of safety for bilateral same-day intravitreal injections of antivascular endothelial growth factor therapy. *Retina.* 2009;29(9):1213-7. doi:10.1097/IAE.0b013e3181b32d27.
56. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* 2012;119(4):789-801. doi:10.1016/j.ophtha.2011.12.039.
57. Halperin L, Khwaja A. 12-month preliminary results of the READ 3 study: ranibizumab for edema of the macula in diabetes. In: AAO annual meeting. Chicago; :170.
58. Christoforidis JB, D'Amico DJ. Surgical and other treatments of diabetic macular edema: an update. *Int Ophthalmol Clin.* 2004;44(1):139-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14704528>. Accessed December 1, 2015.
59. Lains I, Figueira J. Retinopatia Diabética - Cirurgia no Edema Macular Diabético. In: Silva R, Farah ME, eds. Manual de Retina. Lidel; 2015:128-31.
60. Gupta V, Arevalo JF. Surgical management of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 20(4):283-92. doi:10.4103/0974-9233.120003.
61. Haller JA, Qin H, Apte RS, et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1087-1093.e3. doi:10.1016/j.ophtha.2009.10.040.
62. Flaxel CJ, Edwards AR, Aiello LP, et al. Factors associated with visual acuity outcomes after vitrectomy for diabetic macular edema: diabetic retinopathy clinical research network. *Retina.* 2010;30(9):1488-95. doi:10.1097/IAE.0b013e3181e7974f.
63. Hartley KL, Smiddy WE, Flynn HW, Murray TG. Pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling for diabetic macular edema. *Retina.* 2008;28(3):410-9. doi:10.1097/IAE.0b013e31816102f2.
64. Magno Antônio Ferreira. Cirurgia na Retinopatia Diabética Retinopatia Diabética Proliferativa. In: Silva R, Farah ME, eds. Manual de Retina. Lisboa: Lidel; 2015:124-7.
65. Diaz-Llopis M, Udaondo P, Arevalo F, et al. Intravitreal plasmin without associated vitrectomy as a treatment for refractory diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009;25(4):379-84. doi:10.1089/jop.2008.0118.
66. Diaz-Llopis M, Udaondo P, Millán JM, Arevalo JF. Enzymatic vitrectomy for diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes.* 2013;4(6):319-23. doi:10.4239/wjd.v4.i6.319.
67. El-Asrar AMA, Al-Mezain HS. Pharmacologic vitreolysis in diabetic retinopathy. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12(3):406-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20939804>. Accessed December 1, 2015.
68. Elbendary AM, Elwan MM, Azzam HA, Eldeeb DR. Predictability of vitreous detachment following intravitreal plasmin injection in diabetic macular edema associated with vitreomacular traction. *Curr Eye Res.* 2011;36(6):534-9. doi:10.3109/02713683.2011.569868.
69. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, et al. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med.* 2012;367(7):606-15. doi:10.1056/NEJMoa1110823.
70. Datta V, Swift PG, Woodruff GH, Harris RF. Metabolic cataracts in newly diagnosed diabetes. *Arch Dis Child.* 1997;76(2):118-20. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1717061&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed December 1, 2015.
71. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1904-14. doi:10.1016/j.ophtha.2014.04.024.
72. Gupta A, Gupta V. Diabetic maculopathy and cataract surgery. *Ophthalmol Clin North Am.* 2001;14(4):625-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11787742>. Accessed December 1, 2015.
73. Hayashi K, Igarashi C, Hirata A, Hayashi H. Changes in diabetic macular oedema after phacoemulsification surgery. *Eye (Lond).* 2009;23(2):389-96. doi:10.1038/sj.eye.6703022.
74. Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema

- after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2007;114(5):881-9. doi:10.1016/j.ophtha.2006.08.053.
75. Lobo C. Pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmologica*. 2012;227(2):61-7. doi:10.1159/000331277.
76. Menchini U, Cappelli S, Virgili G. Cataract surgery and diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol*. 2003;18(3):103-8. doi:10.1076/soph.18.3.103.29805.
77. Murtha T, Cavallerano J. The management of diabetic eye disease in the setting of cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(1):13-8. doi:10.1097/ICU.0b013e32801129fc.
78. Callanan D, Williams P. Topical nepafenac in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2008;2(4):689-92. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2699803&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed December 1, 2015.
79. Singh R, Alpern L, Jaffe GJ, et al. Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1259-69. doi:10.2147/OPHTH.S31902.
80. Takata C, Messias A, Folgosa MS, et al. Intravitreal injection versus subtenon infusion of triamcinolone acetonide during cataract surgery in patients with refractory diabetic macular edema. *Retina*. 2010;30(4):562-9. doi:10.1097/IAE.0b013e3181c969b4.
81. Akinci A, Muftuoglu O, Altunsoy A, Ozkılıç E. Phacoemulsification with intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide injection in diabetic patients with clinically significant macular edema and cataract. *Retina*. 2011;31(4):755-8. doi:10.1097/IAE.0b013e3182006da1.
82. Rauen PI, Ribeiro JAS, Almeida FPP, Scott IU, Messias A, Jorge R. Intravitreal injection of ranibizumab during cataract surgery in patients with diabetic macular edema. *Retina*. 2012;32(9):1799-803. doi:10.1097/IAE.0b013e31824bebb8.
83. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for treating chronic diabetic macular oedema after an inadequate response to prior therapy. London; 2013. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta301>.

