

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS - MESTRADO

ÁLVARO BRUNO BOTENTUIT SERRA DE CASTRO

**AFLIBERCEPTE VERSUS IMPLANTE DE DEXAMETASONA NO TRATAMENTO
DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO PERSISTENTE: um estudo da vida real**

Brasília, DF

2019

ÁLVARO BRUNO BOTENTUIT SERRA DE CASTRO

**AFLIBERCEPTE VERSUS IMPLANTE DE DEXAMETASONA NO TRATAMENTO
DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO PERSISTENTE: um estudo da vida real**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação - Nível Mestrado da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília como requisito para o título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Rivadávio Fernandes Batista de Amorim

Co-orientador: Prof. Dr. Wener Passarinho Cella

Linha de pesquisa: Aspectos Clínicos, Epidemiológicos, Experimentais, Microbiológicos, Patológicos, Terapêuticos e Profiláticos das Doenças Crônico-Degenerativas

Brasília, DF

2019

ÁLVARO BRUNO BOTENTUIT SERRA DE CASTRO

**AFLIBERCEPTE VERSUS IMPLANTE DE DEXAMETASONA NO TRATAMENTO
DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO PERSISTENTE: um estudo da vida real**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação - Nível Mestrado da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília como requisito para o título de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rivadávio Fernandes Batista de Amorim (Orientador)
Pós-Doutor em Clinical Research e Visiting
Universidade de Brasília

Prof. Dra. Maria Regina Chalita (Membro 1)
Doutora em Medicina
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Marcos Pereira de Ávila (Membro 2)
Doutor em Oftalmologia
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Wener Passarinho Cella (Membro 3 - suplente)
Doutorado em Ciências Médicas
Universidade de Brasília

Dedico este Mestrado a minha avó *Dona Moça* como forma de reconhecimento por todo tempo, carinho e disposição em me educar e acreditar no meu potencial ao longo de toda minha vida. Você fez a diferença. Obrigado!

AGRADECIMENTOS

Ao nosso Deus, por toda benção em me conduzir até esse momento com saúde e determinação.

Ao meu orientador Prof. Dr. Rivadávio Amorim pela confiança, amizade e suporte ao longo desta caminhada, não tenha dúvidas que podés contar comigo sempre.

À amiga e Prof^a. Dra. Maria Regina Chalita, professora titular de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, por todo apoio e confiança na realização desse projeto. Jamais vou esquecer e serei eternamente grato por cada precioso minuto dedicado para que esse sonho se realizasse nesse momento.

Ao amigo e Prof. Dr. Marcos Ávila, Professor Titular de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, minha inspiração como profissional e ser humano. Uma lenda da Oftalmologia nacional e internacional, que confiou em meu potencial e me acolheu de forma ímpar desde a minha chegada à Brasília-DF.

Ao meu amigo Prof. Dr. Wener Cella, pela ajuda incondicional para a realização desse trabalho, pela confiança, e por ser um modelo de profissionalismo para todos que praticam a boa Medicina, saiba que pode contar comigo sempre.

Ao meu amigo e Prof. Fernando Paiva pelo suporte em seguir o caminho da Retina, sempre um incentivador, um amigo, uma pessoa que acreditou em mim desde o início, e com a qual aprendi muito não somente Oftalmologia como também desenvolvimento pessoal e como ser humano. Obrigado amigo. Gratidão e admiração eternas.

Ao meu amigo e Prof. Dr. Jorge Meireles pelo apoio desde a graduação médica, orientador do *meu primeiro projeto de pesquisa sobre Teste do Olhinho (Hoje uma Lei de nossa autoria no nosso Estado - nº 11.018, a semente foi plantada com você amigo)*, meu orientador de monografia, chefe da residência médica e um verdadeiro "pai" na Oftalmologia. Sou grato pelas orientações sempre cordiais e sinceras ao longo deste caminhada.

Ao meu pai, Álvaro e minha mãe, Graça, pelo apoio contínuo e incondicional ao longo de toda minha vida, vocês são minha base para vida. Minha

avó, Dona Moça, por todo carinho e determinação na minha criação e educação. Obrigado!

À Minha esposa Dr^a. Ráysa Hellen, por todo carinho e amor esses anos todos. Desde a adolescência juntos, que nossa história seja inabalável e esteja sempre sob a proteção de Deus para que possamos desfrutar de momentos como esse para sempre!

À Dr^a. Kátia Delalíbera, pela amizade e ajuda incondicional no *fellowship* e na vida, além de Dr. Fabrício Borges, Dr. Manoel Jr., Dr. Rodolfo Paulo, Dr. Douglas Pigosso, Dr. José Maurício Botto, Dr^a. Ana Carolina Garcia e Dr^a Viviane Pereira pelo suporte ao longo desta caminhada.

Todos os colaboradores do Centro Brasileiro da Visão, da Universidade de Brasília e da Universidade Federal do Maranhão.

Enfim, a todos os amigos e amigas, que mesmo não envolvidos diretamente, auxiliaram com apoio, conselhos e me incentivaram durante todo o período do mestrado.

“A mudança é a lei da vida. E aqueles que olham somente para o passado ou para o presente estão certamente destinados a perder o futuro.

John F. Kennedy

RESUMO

O objetivo deste estudo foi comparar Aflibercepte e o Implante de Dexametasona no tratamento do edema macular diabético persistente, quanto a acuidade visual, espessura macular central e a presença de fluido subretiniano foveal avaliadas pela tomografia de coerência óptica. Para isso, 102 olhos de 73 pacientes com edema macular diabético persistente foram divididos em 2 grupos, sendo 42 olhos submetidos ao Aflibercepte e 60 olhos ao Implante de Dexametasona. Foi realizado acompanhamento com acuidade visual e medida da espessura macular na tomografia de coerência óptica trimestralmente durante 12 meses. No resultado, verificou-se uma melhora estatisticamente significativa da acuidade visual para os indivíduos que utilizaram Implante de dexametasona comparada ao grupo do Aflibercepte em 1 ano. Em relação à espessura macular central, fluido subretiniano e tempo de edema prévio, não houve diferenças significativas na comparação entre os grupos, tanto nos pacientes fâcicos quanto nos pseudofâcicos. Entretanto o Aflibercepte foi capaz de reduzir o fluido subretiniano em 12 meses quando comparado a ele mesmo no pré tratamento. Portanto o Implante de dexametasona, de acordo com este estudo, mostrou-se como uma alternativa útil para o tratamento de casos de edema macular diabético persistente em relação ao Aflibercepte levando em consideração a acuidade visual em 12 meses.

Palavras-chave: Edema macular diabético persistente. Aflibercepte. Implante de dexametasona.

ABSTRACT

The objective of this study was to compare Aflibercept and Dexamethasone Implant in the treatment of persistent diabetic macular edema, regarding visual acuity, central macular thickness and the presence of foveal subretinal fluid evaluated by optical coherence tomography. For this, 102 eyes of 73 patients with persistent diabetic macular edema were divided into 2 groups, 42 eyes being submitted to Aflibercept and 60 eyes to the Dexamethasone Implant. Visual acuity and macular thickness measurements were performed on optical coherence tomography on a quarterly basis for 12 months. In the result, there was a statistically significant improvement in visual acuity for individuals who used Dexamethasone Implant compared to the Aflibercept group at 1 year. In relation to the central macular thickness, subretinal fluid and time of previous edema, there were no significant differences between the groups, in both phakic and pseudophakic patients. However Aflibercept was able to reduce subretinal fluid by 12 months when compared to himself in the pre-treatment. Therefore, Dexamethasone Implant, according to this study, has been shown to be a useful alternative for the treatment of cases of persistent diabetic macular edema in relation to Aflibercept, taking into account visual acuity at 12 months.

Keywords: Persistent diabetic macular edema. Aflibercept. Dexamethasone implant.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 - Porção superior: Retinografia ilustrando hemorragias intrarretinianas perimaculares e Edema macular clinicamente significativo; ao lado de uma angiofluoresceinografia em 3 fases sucessivas - inicial, intermediária e tardia - evidenciando hiperfluorescência (edema) macular. Porção inferior: Representa um OCT pré-tratamento com Implante de dexametasona evidenciando edema macular com cistos intrarretinianos à esquerda e a resolução completa do quadro à direita após 12 meses27
- Gráfico 1 - Modificações da Acuidade Visual (LogMAR) ao longo do tratamento com Aflibercept e Implante de dexametasona.....28
- Gráfico 2 - Modificações estruturais avaliadas pela Espessura macular central no OCT ao longo do tratamento com Aflibercepte e Implante de dexametasona.....30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Associações de variáveis demográficas e clínicas entre os grupos Aflibercepte e Implante de dexametasona	26
Tabela 2 - Análise comparativa longitudinal da Acuidade Visual (LogMAR) em pacientes submetidos ao tratamento com Aflibercepte e Implante de dexametasona.....	28
Tabela 3 - Equivalência entre as tabelas de Snellen e LogMAR para Acuidade Visual.....	29
Tabela 4 - Análise comparativa longitudinal da Espessura macular central no OCT em pacientes submetidos ao tratamento com Aflibercepte e Implante de dexametasona	30
Tabela 5 - Análise comparativa do Fluido subretiniano em pacientes submetidos ao tratamento com Aflibercepte e Implante de dexametasona ao final de 12 meses.....	31
Tabela 6 - Análise comparativa longitudinal da Acuidade visual (LogMAR) em relação ao tempo de Edema macular diabético persistente prévio em pacientes tratados com Aflibercepte e Implante de dexametasona	31
Tabela 7 - Análise comparativa longitudinal do OCT em relação ao tempo prévio de edema macular após tratamento com Aflibercepte e Implante de dexametasona.....	32

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AFB	Aflibercept
AV	Acuidade Visual com Correção
BCZ	Bevacizumabe
DM	Diabetes Mellitus
DRCR.net	<i>Diabetic Retinopathy Clinical Research Network</i>
EMC	Espessura Macular Central
EMCS	Edema Macular Clinicamente Significativo
EMD	Edema Macular Diabético
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
EPR	<i>Epitélio pigmentar da retina</i>
FDA	<i>Food Drug Administration</i>
FSR	Fluido subretiniano
GRID	Fotocogulação macular em grade - implementado pelo ETDRS
HbAc1	Hemoglobina Glicosilada
IC	Intervalo de Confiança
IgG1	Imunoglobulina G1
MEAD	Ensaio Clínico sobre o Ozurdex® no Tratamento do Edema Macular Diabético
NP	Não Proliferativa
OCT	Tomografia de Coerência Óptica
<i>Off label</i>	Uso Experimental
OR	<i>Odds Ratio</i>
OZDRY	Ensaio Clínico sobre o Ozurdex no Tratamento do Edema Macular Diabético Persistente
P	Proliferativa
PRN	<i>Pro-re-nata</i> : Regime de Tratamento de Acordo com a Necessidade
RBZ	Ranibizumabe
RD	Retinopatia Diabética
VEGF	Fator de Crescimento do Endotélio Vascular
VIVID/VISTA	Ensaio Clínico sobre a Eficácia do Aflibercepte no Edema Macular Diabético

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	Retinopatia diabética	16
2.2	Edema macular diabético	16
2.2.1	Edema macular diabético persistente	17
2.3	Anti-angiogênicos	18
2.4	Implante de dexametasona	19
2.5	Papel da tomografia de coerência óptica	20
3	OBJETIVOS	21
4	MATERIAIS E MÉTODOS	22
4.1	Tipo de estudo	22
4.2	Aspectos éticos	22
4.3	Amostra	22
4.3.1	Critérios de inclusão	22
4.3.2	Critérios de exclusão	23
4.4	Métodos	23
4.5	Acompanhamento com acuidade visual e tomografia de coerência óptica	23
4.6	Análise estatística	24
5	RESULTADOS	25
6	DISCUSSÃO	33
7	CONCLUSÕES	36
	REFERÊNCIAS	37
	ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE	42
	ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	43
	ANEXO C - COMPROVANTE DE ENVIO DE ARTIGO PARA PERIÓDICO INDEXADO REFERENTE À PRESENTE DISSERTAÇÃO	46

1 INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio metabólico de etiologia multifatorial caracterizado por hiperglicemia crônica secundária a defeitos relativos ou absolutos da secreção ou ação da insulina. Apresenta, segundo dados oficiais de 2015, uma prevalência a nível global de aproximadamente 415 milhões de pessoas diagnosticadas, com estimativas alarmantes de subdiagnóstico em 50% dos casos e com projeções a nível mundial de 642 milhões de indivíduos portadores de DM para 2040¹, levando a uma proporção de 1 pessoa diabética a cada 10 indivíduos no planeta¹. Nesse contexto, verifica-se que o Brasil atualmente apresenta a quarta maior população de diabéticos do mundo, com um quantitativo de 14,3 milhões¹, e com estimativas de crescimento para os anos subsequentes, o que acarretará consequentemente, maior índice de complicações sobretudo a nível oftalmológico¹.

A Retinopatia diabética (RD) é a principal forma de acometimento oftalmológico do DM, atingindo 93 milhões de pessoas ao redor do mundo, com uma proporção de aproximadamente 1 a cada 3 indivíduos diabéticos apresentando algum grau de RD ao longo da sua vida¹⁻⁴. Caracteriza-se por alterações microvasculares específicas a nível retiniano e pode estar associado ao edema macular diabético (EMD), que, por sua vez, é a principal causa de baixa acuidade visual (AV) nesses pacientes^{2,3} atingindo geralmente 25% dos diabéticos após 10 anos de doença⁴.

O EMD é caracterizado por acúmulo de fluido na região central da retina denominada mácula, mais precisamente a 1500µm do centro dessa área, chamada fóvea, levando a distorção, embaçamento e baixa AV². Apresenta fisiopatologia complexa, envolvendo mecanismos diretamente relacionados aos altos índices glicêmicos crônicos, os quais resultam na disrupção da barreira hematorretiniana interna e externa levando ao aumento de permeabilidade e consequente depósito exsudativo entre as camadas retinianas a nível macular⁵. Devido ao ambiente de hipóxia e isquemia crônica vários mediadores tornam-se elevados, tais como o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), interleucinas, prostaglandinas e demais citocinas inflamatórias^{5,6}.

Historicamente, o tratamento para EMD foi a fotocoagulação a laser macular em *Grid* ou em *Grid* modificado, seguindo as diretrizes do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)⁷. Entretanto, com o avanço tecnológico dos exames de imagem como a tomografia de coerência óptica (OCT) da retina e o

surgimento dos anti-angiogênicos (anti-VEGFs) em 2006, atualmente, o padrão-ouro para EMD com acometimento foveal baseia-se na terapia intra-vítrea com essas substâncias, as quais mostraram superioridade comparadas ao laser em diversos ensaios clínicos aleatorizados^{8,9}. Há atualmente em uso oftalmológico 3 tipos de anti-VEGFs: o Ranibizumabe (RBZ) - Lucentis[®], Bevacizumabe (BCZ) - Avastin[®] de uso experimental (*off label*) e o mais recentemente lançado Aflibercepte (AFB) - Eylea[®].

Uma outra opção de tratamento para EMD consiste no uso de corticóides intra-vítreos e para esses casos encontram-se disponíveis as formulações de Fluocinolona - Iluvien[®] somente na Europa; Triancinolona e o Implante de liberação lenta de dexametasona - Ozurdex[®], os 2 últimos disponíveis em larga escala a nível mundial. O mecanismo de ação desses medicamentos ocorre pela efetiva ação anti-inflamatória e consequente redução do sofrimento tecidual retiniano. Foram comprovados por diversos ensaios clínicos, os quais demonstraram a utilidade dessa classe farmacológica, sobretudo no EMD refratário à terapia anti-angiogênica inicial^{10,11}.

Apesar da boa resposta inicial aos anti-VEGFs na maioria dos casos, cerca de 30-35% dos pacientes respondem parcialmente ou simplesmente não respondem ao tratamento^{8,9,11}, mesmo quando realizado com intervalos mensais adequados, caracterizando o EMD persistente^{12,13}. Nesses casos, quando os pacientes estiverem em uso de Ranibizumabe ou Bevacizumabe há opção de mudança (*switch*) terapêutica por Aflibercepte o qual apresenta ação tripla, ou seja, atua no VEGF-A, VEGF-B e no Fator Placentário^{10,13}; ou para corticóides que, além do bloqueio parcial do VEGF, neutraliza as citocinas inflamatórias¹⁰.

O acompanhamento da resposta terapêutica a essas medicações é realizado durante as consultas ambulatoriais por meio de avaliação da AV e baseado em análises estruturais da região macular fornecidas pelo OCT no qual verifica-se espessura macular central (EMC), integridade das camadas retinianas e a presença de fluido subretiniano (FSR)¹⁰⁻¹³.

A partir do exposto e levando em consideração os achados dos diversos estudos do *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* (DRCR.net) nos quais variados protocolos clínicos de análise são realizados levando em consideração anti-angiogênicos, corticóides e fotocoagulação a laser para EMD, foi notado, entretanto que não há estudos até o presente momento incluindo o Aflibercepte como alternativa para tratamento em EMD persistente, embora esta medicação seja uma opção

terapêutica bastante utilizada na prática clínica em casos refratários. Portanto, por ainda não haver consenso na literatura sobre a melhor estratégia para o tratamento do EMD persistente, o presente estudo veio avaliar a resposta funcional e estrutural ao Aflibercepte e ao Implante de dexametasona, após 12 meses.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Retinopatia diabética

Considerado uma epidemia mundial, o DM avança dia após dia e tem levado a uma significativa morbi-mortalidade, com a proporção de 1 óbito relacionado diretamente ao DM a cada 6 segundos no mundo^{1,2}. Nesse contexto surge a Retinopatia Diabética (RD), complicação oftalmológica mais grave do DM, a qual afeta um terço dos diabéticos e caracteriza-se por lesão vascular microangiopática específica da retina, permanecendo atualmente como a principal causa de perda visual na população mundial adulta economicamente ativa^{1,2}. Está associada diretamente ao mau controle glicêmico e a longa duração da doença, o que consequentemente interfere na qualidade de vida e bem estar social desses indivíduos^{1,2,3}.

A patogênese da RD caracteriza-se por dano microvascular desencadeado pelo estado de hiperglicemia crônica que leva a espessamento da membrana basal endotelial e quebra das barreiras hematorretiniana interna e externa com consequente aumento de permeabilidade vascular e isquemia capilar retiniana a nível periférico e central^{5,6}.

A RD é classificada de acordo com as alterações vasculares e pela existência de neovasos, em retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) formas leve, moderada e severa, na qual não encontram-se neovasos; e retinopatia diabética proliferativa (RDP), em que há presença retiniana de neovasos¹⁴.

2.2 Edema macular diabético

O Edema macular diabético (EMD) desenvolve-se por acúmulo de fluido entre as camadas retinianas na região da mácula, mais precisamente a 1500µm do centro da fóvea, sendo classificado atualmente em EMD com acometimento foveal e sem acometimento foveal, em ambos os casos, vale ressaltar, diversos danos visuais permanentes podem ocorrer. A sua fisiopatologia está diretamente relacionada ao VEGF, substância produzida a partir das áreas de isquemia retiniana e presente geralmente em alta concentração nas fases iniciais do EMD. Associado a isso, entende-se que a hiperglicemia crônica leva a perda de pericitos endoteliais,

espessamento da membrana basal e quebra da barreira hematorretiniana interna e externa, contribuindo para o acúmulo de fluido macular, alterações na arquitetura foveal e isquemia retiniana. Portanto, o VEGF tem um papel patogênico fundamental em fases precoces do EMD e nas fases mais tardias verifica-se uma ação importante das citocinas inflamatórias^{5,6}.

Por mais de 20 anos a fotocoagulação em Grid macular foi o tratamento de escolha para EMD, seguindo as diretrizes do ETDRS através do qual haveria redução da perda visual moderada em 50% dos casos em 3 anos⁷. Este estudo definiu Edema Macular Clinicamente Significativo (EMCS) como casos de maior gravidade os que apresentavam 1 dos 3 critérios: área de espessamento retiniano até 500um da fóvea ou; presença de exsudatos duros associados a espessamento retiniano a 500um da fóvea ou; zona de espessamento maior que 1 diâmetro de papila a 1500um da fóvea. Entretanto, devido ao melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos e com os novos métodos de imagem para avaliação macular, atualmente o EMD é classificado em "com ou sem acometimento foveal". Além disso, com surgimento dos anti-VEGFs comprovados por meio de diversos ensaios clínicos, a terapia anti-angiogênica tornou-se padrão-ouro para EMD com acometimento foveal, pois levou, não somente a redução da perda visual, mas, de maneira até então inédita, a um potencial ganho de visão^{8,9,10}.

2.2.1 Edema macular diabético persistente

Apesar do uso de anti-VEGF e da excelente resposta na maioria dos pacientes, uma parcela deles tem apresentado baixa resposta funcional e anatômica. Isso ficou comprovado, por exemplo, no Protocolo I do DRCR.net, no qual cerca de 30-35%% dos pacientes de ambos os grupos do Ranibizumabe apresentaram EMD persistente, considerado neste estudo como EMC > 250µm após 3 injeções mensais; verificou-se ainda que em mais de 50% dos casos houve ganho de AV superior a 10 letras após 2 anos de estudo¹¹.

Outro ensaio clínico importante foi o RISE e RIDE no qual o mesmo critério para EMD persistente foi utilizado e 26% dos olhos apresentaram persistência, sendo 74% de EMD angiográfico e 30-43% falharam ao ganhar mais de 10 letras na AV em 3 anos de acompanhamento^{8,10}. No protocolo T do DRCR.net ocorreu 64% de

refratariedade ao Bevacizumabe e 42% ao Ranibizumabe no primeiro ano de avaliação¹⁵.

Há ainda estudos que estabeleceram critérios de EMC superior a 350 μ m ou redução inferior a 15% no OCT após 6 meses com o mínimo 4 injeções de anti-angiogênicos no período para definir EMD persistente¹⁶. Além disso, diversos autores tem levado em consideração critérios visuais para definir EMD persistente como ganho inferior a 5 letras de AV¹⁰ em 6 meses após terapia anti-VEGF mensal. No entanto a maioria dos autores considera o EMD como persistente quando ocorre uma redução inferior a 10% da EMC após 3 injeções mensais ou a permanência da EMC maior que 300 μ m após 6 meses de anti-VEGFs mensais¹³.

2.3 Anti-angiogênicos

O Bevacizumabe é um anticorpo Imunoglobulina G1 (IgG1) monoclonal recombinante que contém 2 sítios de ligação de VEGF por molécula, que o torna capaz de atuar contra todas as formas de VEGF-A. Estudos comprovam que sua aplicação intra-vítrea foi mais efetiva que o laser em reduzir o EMD e melhorar a AV, entretanto seu uso permanece experimental (*off label*)¹⁷.

O Ranibizumabe é um fragmento de anticorpo com alta afinidade de ligação a todas as formas de VEGF-A, apresenta peso molecular inferior ao Bevacizumabe, com eficácia comprovada no EMD por meio de diversos estudos randomizados^{8,9,11}.

Em julho de 2014 a *Food Drug Administration* (FDA) aprovou o Aflibercepte, que por sua vez é uma proteína de fusão formada pela combinação de receptores 1 e 2 do VEGF com o domínio da IgG1 humana, tendo sido validada por diversos ensaios clínicos recentes como VIVID e VISTA¹⁸, os quais mostraram superioridade funcional e anatômica em pacientes tratados com Aflibercepte em relação ao controle realizado com fotocoagulação a laser^{15,19-23}.

O Protocolo T do DRCR.net avaliou os 3 anti-VEGFs comparativamente e verificou que todos melhoraram a AV no EMD, porém com efeito dependente das acuidades visuais iniciais. Em caso de perda leve/moderada (AV>20/40) não houve diferenças, mas em perda avançada (AV<20/50) o Aflibercepte foi significativamente superior aos demais no primeiro ano¹⁵. Embora este estudo tenha mostrado esses dados comparativos importantes entre os 3 anti-VEGFs ele não informou sobre a relativa eficácia ao *switch* das medicações e não avaliou casos de EMD persistente¹⁵.

Atualmente, os especialistas em retina tem considerado os achados do Protocolo T¹⁵ e utilizado uma abordagem inicial, na maioria dos casos, com Bevacizumabe ou Ranibizumabe, para somente *a posteriori* possivelmente realizar a conversão para Aflibercepte, especialmente naqueles que obtiveram resposta mínima ou incompleta à terapia inicial, tendo em vista o objetivo de otimizar o tratamento para EMD persistente²⁰⁻²³.

2.4 Implante de dexametasona

Os corticóides têm um papel fundamental no tratamento do EMD persistente, uma vez que atuam diretamente na diminuição da síntese e liberação de VEGF, reduzindo dessa forma a permeabilidade vascular e restringindo a migração de leucócitos, além de bloquear efetivamente as prostaglandinas e demais citocinas inflamatórias. Uma outra característica desta classe farmacológica é a capacidade de estabilizar e melhorar a função da barreira hematorretiniana, funcionando como possível neuroprotetor retiniano²⁴. Entretanto, esses medicamentos podem provocar efeitos colaterais já descritos, como catarata e aumento da pressão intraocular.^{24,25,26}

O Implante de Dexametasona foi aprovado pelo FDA em setembro de 2014 para o tratamento do EMD sendo um dos corticóides mais potentes utilizados na oftalmologia. É encontrado na forma biodegradável e presente em boas concentrações no humor vítreo em um período de até 6 meses. Além disso, sua utilização foi corroborada por diversos estudos randomizados para EMD os quais demonstraram a utilidade dessa medicação, sobretudo em casos refratários à terapia anti-VEGF inicial²⁴⁻²⁷. Nesse contexto, destaca-se o Ensaio Clínico sobre o Ozurdex[®] no Tratamento do Edema Macular Diabético (MEAD)²⁸ o qual mostrou que tanto na dosagem de 0,35mg quanto 0,70mg de dexametasona houve superioridade ao tratamento padrão, com 18-22% dos olhos tratados atingindo ganho superior a 15 letras no período do estudo. Além do Ensaio Clínico sobre o Ozurdex[®] no Tratamento do Edema Macular Diabético Persistente (OZDRY) que mostrou a não inferioridade do esquema fixo ao Pro-re-nata (PRN) no tratamento do EMD persistente²⁷.

2.5 Papel da tomografia de coerência óptica

O OCT permanece como padrão ouro na avaliação estrutural da região macular, por realizar de modo preciso, uma análise quantitativa e qualitativa das camadas retinianas e promover um excelente parâmetro comparativo de progressão. Diante disso, os principais estudos mundiais têm corroborado e padronizado a o acompanhamento do tratamento do EMD com uso desse método devido, sobretudo, a capacidade de fornecer dados capazes de verificação da eficácia do tratamento⁸⁻²⁴.

3 OBJETIVOS

- a) Comparar a resposta da **Acuidade Visual** após terapia com Aflibercepte e Implante de dexametasona em pacientes com edema macular diabético persistente;
- b) Comparar a resposta da **Espessura macular central do OCT** após terapia com Aflibercepte e Implante de dexametasona em pacientes com edema macular diabético persistente;
- c) Avaliar a resposta do **Fluido subretiniano** à terapia com Aflibercepte e Implante de dexametasona em pacientes com edema macular diabético persistente;

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, longitudinal comparando dois grupos tratados com medicações de classes farmacológicas diferentes durante 12 meses, realizados no Centro Brasileiro da Visão situado em Brasília-DF.

4.2 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa Clínica da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília – CEP/FS – UnB – CAAE: 62109016.5.0000.5558 com Número do Parecer: 2.036.409 (ANEXO A). Este estudo e a coleta de dados seguiram todas as orientações da Declaração de Helsinki. O Termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO B) foi assinado por todos os pacientes do estudo.

4.3 Amostra

O cálculo amostral foi baseado na média de pacientes com EMD em acompanhamento no hospital e em estudos anteriores sobre o tema. Foi realizado levantamento bibliográfico de janeiro de 2013 a julho de 2017, sendo definidos 73 pacientes dos quais 102 olhos foram selecionados com EMD persistente em acompanhamento neste centro de referência, sendo 42 olhos submetidos à terapia com Aflibercepte e 60 olhos com Implante de dexametasona, constituindo uma amostragem por conveniência.

4.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos na pesquisa pacientes com idade maior ou igual a 18 anos e com diagnóstico clínico e laboratorial confirmado de DM tipo 1 ou 2; acuidade visual pior ou igual a 20/30 e melhor que 20/400 (Tabela de Snellen); Tomografia de coerência óptica evidenciando EMD persistente com acometimento foveal (EMC > 300 µm) caracterizado por edema espongiiforme intrarretiniano e/ou edema cistóide e/ou

fluido subretiniano; assim como história prévia de tratamento para EMD com Ranibizumabe ou Bevacizumabe e sem resposta adequada, sendo obrigatoriamente a última injeção de 4 a 6 semanas antes do início do estudo.

4.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa pacientes que apresentaram isquemia macular comprovada pela angiografia fluorescente, edema macular decorrente de outras causas, vitrectomia prévia ou alterações da interface vitreoretiniana como tração vitreomacular, histórico de injeção de Aflibercept, corticóide intra-vítreo ou peribulbar, fotocoagulação macular ou panfotocoagulação retiniana além de eventos tromboembólicos nos últimos 6 meses ou durante o seguimento de 12 meses; também foram excluídas mulheres gestantes e lactantes; pacientes com glaucoma; além de quaisquer indivíduos que tenham sofrido intervenção cirúrgica oftalmológica intra-ocular durante o seguimento.

4.4 Métodos

Foram considerados com EMD persistente pacientes com AV entre 20/30 e 20/400 (LogMAR 0,2 e 1,3) e com redução inferior a 10% da EMC inicial após 3 injeções mensais ou permanência da EMC > 300 μ m após 6 meses de anti-VEGFs mensais.

As terapias intra-vítreas foram realizadas utilizando-se o mesmo procedimento em todos os pacientes, ou seja, no grupo Aflibercept foram 3 injeções mensais de AFB (dose de carregamento) seguidas de injeções quando necessárias (PRN) ao longo do seguimento; e no grupo do corticóide 1 aplicação do Implante de Dexametasona seguida de possível re-tratamento seguindo critérios PRN. Os critérios de re-tratamento utilizados foram: ganho inferior a 1 linha de visão de AV (Tabela de Snellen) e redução da EMC < 10% após 3-4 meses.

4.5 Acompanhamento com acuidade visual e tomografia de coerência óptica

Foi realizado acompanhamento com avaliações trimestrais durante 12 meses, incluindo AV e exame oftalmológico completo, além de OCT para avaliação estrutural retiniana.

4.6 Análise estatística

As análises foram realizadas levando-se em consideração cada olho estudado individualmente de modo longitudinal e, nesse caso algumas dessas correlações incluídas na modelagem estatística. Primeiro, avaliou-se a existência de correlação entre os dois olhos da mesma pessoa em um dado tempo do acompanhamento (correlação transversal). Segundo, a correlação entre medidas oculares (AV em LogMAR ou EMC do OCT) no mesmo olho acompanhado ao longo do tempo (correlação longitudinal)²⁹⁻³¹.

O foco principal da análise, portanto, foi à mudança da AV e da EMC ao longo do período de acompanhamento em relação ao basal utilizando os testes de regressão dos efeitos mistos. Outros métodos estatísticos também foram utilizados como o teste exato de Mc Nemar, modelo de equações generalizadas, teste do Qui-quadrado e o teste de Mann Whitney.

As análises foram realizadas pelo aplicativo SAS 9.4. Considerou-se significativo $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

A amostra obtida após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foi de 102 olhos provenientes de 73 pacientes, sendo 42 olhos (32 pacientes) no grupo Aflibercepte e 60 olhos (41 pacientes) para Implante de dexametasona, a idade média para o primeiro grupo foi de $63,90 \pm 11,36$ e para o segundo de $64,83 \pm 6,61$. Foram 22 (52,38%) homens e 20 (47,62%) mulheres no grupo do anti-VEGF, e 31 (51,67) do sexo masculino e 29 (48,33) do feminino no grupo do corticóide. No grupo AFB 40 apresentavam diabetes tipo 2 e apenas 2 pacientes diabetes do tipo 1, enquanto no grupo Implante de Dexametasona todos apresentavam diabetes tipo 2. Quanto ao uso contínuo de insulina, no grupo anti-angiogênico, 23 (54,76%) usavam e 19 (45,24%) não a utilizavam, já no grupo corticóide 14 (23,33%) usavam e 46 (67,76%) não dependiam deste medicamento.

No que diz respeito a avaliação retiniana verificou-se EMCS em 17 (40,48%) pacientes do grupo anti-VEGF, já no grupo Implante de dexametasona foram 32 (53,33%) indivíduos. Em relação a classificação da retinopatia diabética percebeu-se ao analisar a RDP que 37 (61,7%) pacientes do grupo Implante de dexametasona e somente 14 (33,33%) do grupo Aflibercepte estavam nesse estágio, entretanto, vale ressaltar, a retinopatia permaneceu inativa (tratada) em todos os pacientes do estudo. A hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) média do grupo AFB foi de $7,52 \pm 1,06$ enquanto que no corticóide foi $7,85 \pm 1,47$. O tempo médio de DM (anos) e de EMD (meses) foi para o grupo do anti-VEGF foi $14,67 \pm 5,31$ e $14,90 \pm 6,61$, enquanto no grupo Implante de dexametasona foi de $11,57 \pm 6,34$ e $14,58 \pm 5,06$ respectivamente. A média de aplicações intra-vítreas foi de $4,21 \pm 0,39$ para o anti-VEGF e $1,68 \pm 0,23$ para o corticóide no período de 12 meses (tabela 1 e figura 1).

Foi realizado acompanhamento com avaliações trimestrais durante 12 meses, incluindo AV e exame oftalmológico completo, além de OCT para avaliação estrutural retiniana.

Tabela 1 - Associações de variáveis demográficas e clínicas entre os grupos Aflibercepte e Implante de dexametasona

(continua)

Variáveis	Grupo	
	Aflibercepte n (%)	Implante de Dexametasona n (%)
Sexo		
Feminino	20 (47,62)	29 (48,33)
Masculino	22 (52,38)	31 (51,67)
Hipertensão arterial		
Não	16 (44,44)	36 (60,00)
Sim	20 (55,56)	24 (40,00)
Vitrectomia prévia em olho contra-lateral		
Não	33 (86,84)	54 (90,00)
Sim	5 (13,16)	6 (10,00)
Tipo de DM		
Tipo 1	2 (4,76)	0 (0,00)
Tipo 2	40 (95,24)	60 (100,00)
Uso Insulina		
Não	19 (45,24)	46 (76,67)
Sim	23 (54,76)	14 (23,33)
Tipo RD - NP ou P		
RDNP Leve	9 (21,43)	2 (3,33)
RDNP Moderada	16 (38,10)	19 (31,67)
RDNP Severa	3 (7,14)	2 (3,33)
RDP	14 (33,33)	37 (61,67)
EMCS		
Não	25 (59,52)	28 (46,67)
Sim	17 (40,48)	32 (53,33)
Idade	63,90± 11,36	64,83±6,61

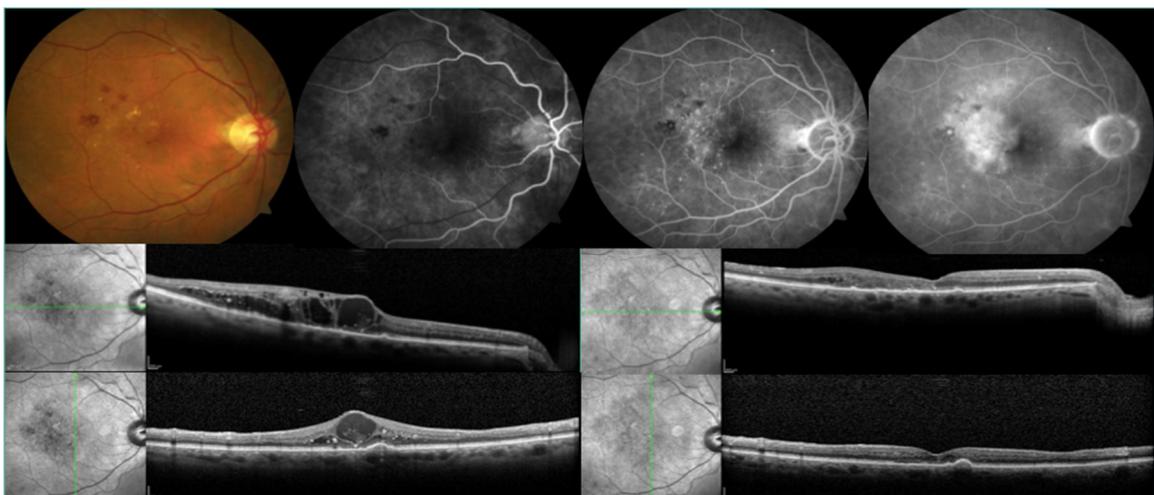
Tabela 1 - Associações de variáveis demográficas e clínicas entre os grupos Aflibercepte e Implante de dexametasona

(conclusão)

Variáveis	Grupo	
	Aflibercepte n (%)	Implante de Dexametasona n (%)
HbAc1	7,52±1,06	7,85±1,47
Tempo DM (anos)	14,67±5,31	11,57±6,34
Tempo EMD meses	14,90± 6,61	14,58±5,06
Fácico / pseudofácico (%)	19 (45,5) / 23 (55,5)	22(36,6) / 38(63,4)
Injeções intravítreas (média)	4,21 (3,82 a 4,61)	1,68 (1,46 a 1,91)

Não Proliferativa (NP); Proliferativa (P)

Figura 1 - **Porção superior:** Retinografia ilustrando hemorragias intrarretinianas perimaculares e Edema macular clinicamente significativo; ao lado de uma angi fluoresceinografia em 3 fases sucessivas - inicial, intermediária e tardia - evidenciando hiperfluorescência (edema) macular. **Porção inferior:** Representa um OCT pré-tratamento com Implante de dexametasona evidenciando edema macular com cistos intrarretinianos à esquerda e a resolução completa do quadro à direita após 12 meses



Em relação à mudança na AV pré e pós-tratamento observou-se uma melhora significativa com o tratamento com Implante de dexametasona em relação ao Aflibercepte aos 12 meses, indicando que resultados mais favoráveis se dão com o tratamento corticóide do que com o anti-VEGF ($p = 0,0121$) (tabela 2)^{29,30}. Verificou-se também que a mudança entre os olhos não diferiu significativamente ao longo do período de acompanhamento ($p = 0,2664$). Além disso, o *status lens* (fácico ou pseudofácico) não influenciou no resultado ($p = 0,9455$). O gráfico 1 ilustra como há uma melhora significativa nos 3 primeiros meses com sustentação até os 12 meses no grupo do corticóide, enquanto no grupo do anti-VEGF houve uma melhora inicial seguida por uma piora do terceiro ao nono mês de acompanhamento (tabela 3).

Tabela 2 - Análise comparativa longitudinal da Acuidade Visual (LogMAR) em pacientes submetidos ao tratamento com Aflibercept e Implante de dexametasona

Análise de grupos	Valor de p
Olho (Direito x Esquerdo)	0,2664
Aflibercept x Implante de dexametasona	0,0121
Cristalino (Fácico x Pseudofácico)	0,9455

Gráfico 1 - Modificações da Acuidade Visual (LogMAR) ao longo do tratamento com Aflibercept e Implante de dexametasona

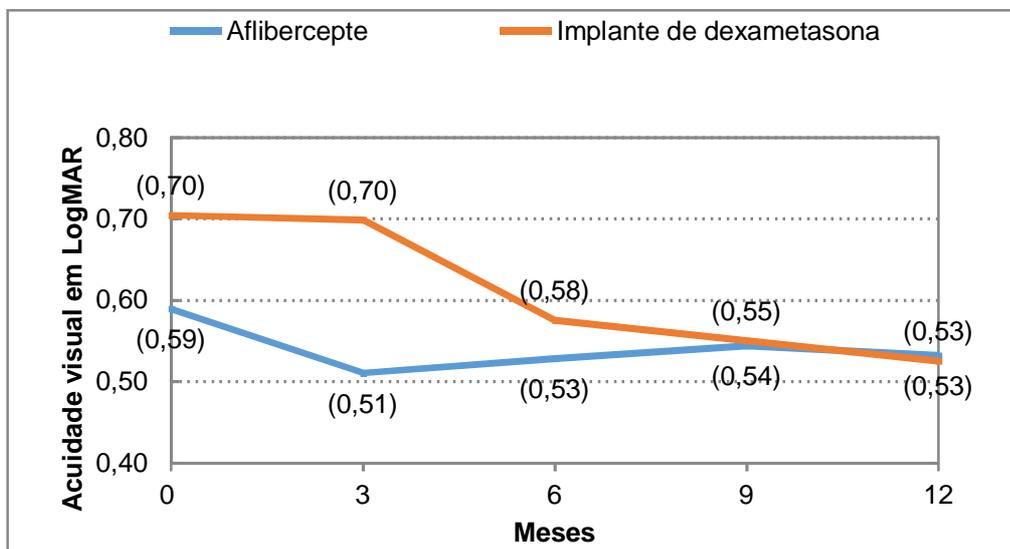


Tabela 3 - Equivalência entre as tabelas de Snellen e LogMAR para Acuidade Visual

Acuidade Visual	
Snellen	LogMAR
20/400	1,3
20/317	1,2
20/250	1,1
20/200	1,0
20/159	0,9
20/126	0,8
20/100	0,7
20/80	0,6
20/63	0,5
20/50	0,4
20/40	0,3
20/32	0,2
20/25	0,1
20/20	0

Em relação à análise estrutural (EMC) pelo OCT não houve diferença significativa entre os tratamentos com Aflibercepte e Implante de dexametasona ao longo do período de acompanhamento ($p = 0,2137$). No gráfico 2 percebe-se um padrão de queda acentuada da EMC nos 3 primeiros meses sobretudo no grupo Implante de dexametasona, seguida por com redução mais gradativa ao longo dos 12 meses; enquanto no grupo Aflibercepte houve diminuição da EMC até o sexto mês, seguida por um aumento discreto até o nono mês e uma nova redução até o final do acompanhamento. Observou-se ainda que não houvesse diferença estatisticamente significativa entre os olhos direito e esquerdo ao longo do período de acompanhamento ($p = 0,1939$). Além disso, o *status lens* (fácico ou pseudofácico) não influenciou no resultado de quaisquer grupos (tabela 4)^{29,30}.

Gráfico 2 - Modificações estruturais avaliadas pela Espessura macular central no OCT ao longo do tratamento com Aflibercepte e Implante de dexametasona

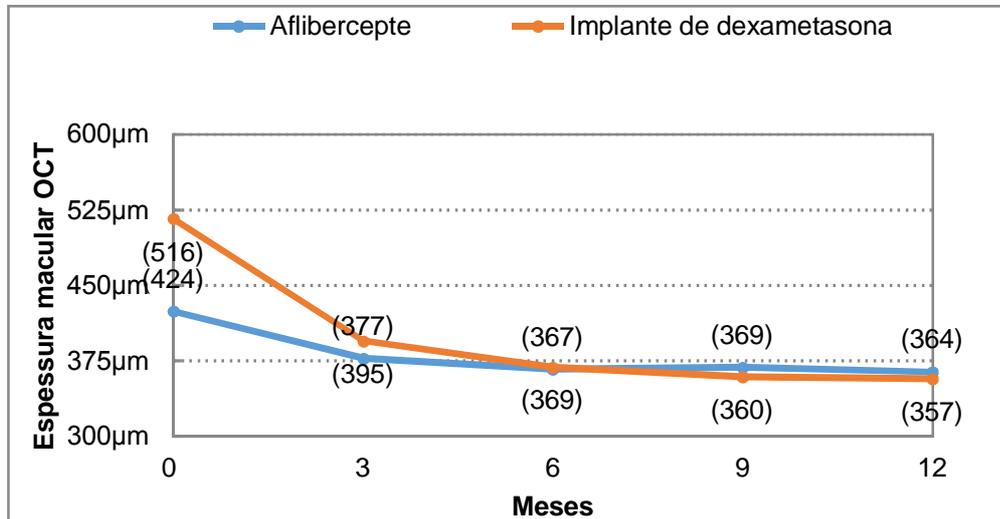


Tabela 4 - Análise comparativa longitudinal da Espessura macular central no OCT em pacientes submetidos ao tratamento com Aflibercepte e Implante de dexametasona

Análise de grupos	Valor de p
Aflibercepte x Implante de dexametasona	0,2137
Olho Direito x Esquerdo	0,1939
Cristalino (Fácico x Pseudofácico)	0,3569

Com relação a presença de FSR pré e pós tratamento observou-se na análise comparativa entre os grupos, que pacientes tratados com Aflibercepte, ao final de 12 meses, apresentaram uma chance 64 % menor de permanecer com FSR em relação ao grupo Implante de dexametasona, no entanto essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,6104$) (tabela 5). Na análise individual de cada grupo verificou-se uma redução estatisticamente significativa do FSR no grupo Anti-VEGF ao final de 1 ano em relação ao basal ($p = 0,0313$), enquanto no grupo corticóide não houve essa diferença ($p = 1,094$)³¹.

Tabela 5 - Análise comparativa do Fluido subretiniano em pacientes submetidos ao tratamento com Aflibercepte e Implante de dexametasona ao final de 12 meses

Basal/ Final	Comparação Intra Grupo						Comparação Entre Grupos(Aflibercepte x Implante de dexametasona)			
	Aflibercept			Valor de p	Implante de dexametasona			Valor de p	OR (IC 95%)	Valor de p
Variável	Não	Sim	Total		Não	Sim	Total			
Fluido				0,0313				0,1094	1,64 (0,2;10,9)	0,6104
Não	34	0	34 (80,95)		48	2	50 (83,33)			
Sim	6	2	8 (19,05)		8	2	10 (16,67)			
Total	40 (95,24)	2 (4,76)	42 (100,00)		56 (93,33)	4 (6,67)	60 (100,00)			

Odds ratio (OR); Intervalo de confiança (IC)

Ao considerar o tempo de EMD prévio e a correlação entre os olhos emparelhados em uma pessoa, não foi evidenciada relação significativa entre o tempo de EMD e AV aos 12 meses ($p = 0,0671$), além de não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,0773$) (tabela 6). Assim como não houve diferença significativa entre tempo de edema e a EMC no OCT aos 12 meses ($p = 0,6756$) tanto no grupo do anti-VEGF quanto no corticóide; e nem tão pouco na análise entre grupos ($p = 0,9525$) (tabela 7).

Tabela 6 - Análise comparativa longitudinal da Acuidade visual (LogMAR) em relação ao tempo de Edema macular diabético persistente prévio em pacientes tratados com Aflibercepte e Implante de dexametasona

Análise de grupos	Valor de p
Tempo Edema e AV(Aflibercepte e Implante de dexametasona)	0,0671
Olho (Direito x Esquerdo)	0,7979
Tempo de edema entre grupos (Aflibercepte e Implante de dexametasona)	0,0773

Tabela 7 - Análise comparativa longitudinal do OCT em relação ao tempo prévio de edema macular após tratamento com Aflibercepte e Implante de dexametasona

Análise de grupos	Valor de p
Tempo Edema e EMC (Aflibercepte e Implante de dexametasona)	0,6756
Olho (Direito x Esquerdo)	0,0241
Tempo de edema entre grupos (Aflibercepte e Implante de dexametasona)	0,9525

6 DISCUSSÃO

O EMD tem bastante papel de destaque na RD por ocorrer em qualquer fase da doença e tratar-se da principal causa de baixa visual nos diabéticos, nesses casos, de acometimento foveal, o tratamento *sine qua non* deve ser o uso de anti-VEGFs intra-vítreos. Ao analisar os resultados desse trabalho verificou-se que, ao recrutar pacientes com EMD persistente submetidos a tratamentos de resgate com Aflibercepte ou Implante de dexametasona, houve uma melhora estatisticamente significativa da AV após utilização do corticóide em detrimento do anti-VEGF, isto é, comprovou-se ganho real de 2 linhas de visão (Tabela de Snellen) ao final de 12 meses de acompanhamento (Gráfico 1), havendo uma evolução de 20/100 para 20/60 parcial nesse período. Dessa forma, assim como em outros estudos na literatura, os resultados já haviam demonstrado que há efetividade da terapia anti-inflamatória do Implante de dexametasona para casos não responsivos à utilização anti-angiogênica inicial^{24,25,27}. Isso foi observado de modo mais evidente entre o terceiro e o sexto mês de seguimento, provavelmente devido a pior AV inicial do grupo do corticóide (20/100) em relação ao grupo anti-VEGF (20/80), o que levou a um maior potencial de ganho visual no começo do tratamento. Outro mecanismo que poderia justificar tal achado, seria relacionado ao caráter anti-inflamatório rápido e sustentado do Implante de dexametasona e sua notável atividade em reduzir o tempo de sofrimento dos fotorreceptores, acelerar a reabsorção do fluido retiniano e sua atuação efetiva em casos relativamente mais tardios como os pacientes deste estudo, nos quais se verificou uma média de 14 meses de EMD prévio.

Ao observar a resposta ao Aflibercepte percebeu-se um padrão de melhora substancial da AV até os 3 primeiros meses, indicando um bom resultado inicial embora não sustentado, pois a partir de 4 meses houve piora visual gradativa até o nono mês de acompanhamento seguida por uma discreta estabilização (Gráfico 1). Isso pode estar relacionado aos danos prévios aos fotorreceptores devido a cronicidade do EMD^{21,22,23}. De modo semelhante ao que ocorreu em outros estudos, nos quais a melhora visual ocorre geralmente no início e a estabilização ocorre após os 6 meses^{22,23}.

Com relação ao resultado anatômico avaliado pela EMC pré e pós-tratamento observou-se que não houve diferença significativa entre os grupos Aflibercepte e Implante de dexametasona. Isso ocorreu provavelmente devido a

eficácia comprovada de ambos para casos tardios, seja o anti-VEGF por sua tripla ação, bloqueando VEGF-A, VEGF-B e fator placentário, ou mesmo o Implante de dexametasona que age inibindo citocinas e reduzindo o edema de modo rápido e efetivo, achados totalmente compatíveis com diversos estudos prévios^{22,23,26,27,32}.

Outras linhas de pesquisa como o Protocolo U do DRCR.net³² têm mostrado determinadas melhorias estruturais específicas com uso do corticóide, apesar do curto *follow up* (24 semanas) no que diz respeito à redução da EMC pela ação anti-inflamatória deste medicamento. O desenho desse estudo objetivou verificar o efeito da adição do Implante de dexametasona na AV e EMC em pacientes com EMD persistente em uso de Ranibizumabe. É válido ressaltar, que ocorreu uma melhora significativa da EMC não acompanhada de ganho significativo de AV no grupo que utilizou o corticóide em comparação ao grupo Ranibizumabe isolado em 24 semanas, o que pode ter sido decorrente da “razoável AV de 20/63” desse grupo, que provavelmente tenha reduzido seu potencial de melhora visual. Além do fato de que 60% dos pacientes desse grupo eram fânicos e possivelmente possam ter sofrido efeito de opacificação cristalíniana inerente ao uso desse fármaco; em comparação ao presente estudo no qual verificou-se que apenas 36% eram fânicos no grupo do corticóide, dessa forma não sofrendo essas interferências no decorrer do acompanhamento. Entretanto, a hipótese mais consistente para não ter havido melhora visual no Protocolo U, seria pela possível deteriorização dos fotorreceptores causada pelo EMD crônico^{32,33}. Nesses casos, o tempo prévio de EMD foi provavelmente maior comparado a este trabalho, levando a danos mais duradouros e irreversíveis aos cones e bastonetes, com consequente baixa recuperação visual a despeito da melhora anatômica^{32,33}.

No que diz respeito a EMC no grupo Implante de dexametasona observou-se ainda um padrão de resposta vigorosa ao corticóide no início do tratamento e uma manutenção da redução da espessura ao longo dos 12 meses, enquanto no grupo Aflibercepte verificou-se uma diminuição mais discreta da EMC seguida por uma estabilização até o sexto mês, provavelmente de forma semelhante ao que ocorreu com a AV^{21,22,23}.

Em relação a presença de FSR o qual geralmente está associado a modificações do EPR(Epitélio pigmentar da retina) e de permeabilidade da coróide, observou-se alterações não estatisticamente significativas entre os grupos Aflibercepte e Implante de dexametasona, em concordância com diversos estudos,

com os quais foram associados estes achados a uma boa resposta vascular ao tratamento, tanto com corticóide quanto com anti-VEGFs^{34,35}. Entretanto ao analisar o grupo Aflibercepte verificou-se que este medicamento obteve uma capacidade maior em reduzir o FSR ao final de 12 meses em relação ao seu próprio estado inicial, o que supostamente pode ser explicado por sua tripla ação, ao interferir nas funções do EPR.

Ao considerar o tempo prévio de EMD percebeu-se que não houve diferença significativa entre os grupos ao utilizar uma ou outra medicação, isto é, olhos com maior tempo de EMD obtiveram padrões semelhantes de resposta ao anti-VEGF e ao corticóide. De modo distinto a alguns relatos da literatura, nos quais se verificou certa vantagem ao corticóide devido ao possível caráter crônico e inflamatório retiniano existente e teoricamente mais responsivo a esta classe medicamentosa³⁵.

As limitações do estudo consistem no pequeno número de casos estudados; ser retrospectivo e com tempo de seguimento razoavelmente curto de 12 meses; na análise da realidade de um grupo populacional isolado de Brasília-DF. Além disso, é válido ressaltar que o resultado deste trabalho não implicará em uma mudança de conduta diante dos casos de EMD persistente e não substituirá a terapia padrão-ouro com anti-VEGFs. Portanto, para que haja uma melhor compreensão sobre este tema tão importante são necessários mais estudos, que utilizem uma população maior e que levem em consideração variações clínicas individuais a fim de otimizar a abordagem do EMD persistente.

7 CONCLUSÕES

Diante dos achados observados neste estudo, foi possível concluir que após a terapia com Aflibercepte e Implante de dexametasona para os casos de EMD persistente:

- a) Pacientes submetidos ao Implante de dexametasona obtiveram ganho de **Acuidade Visual** estatisticamente superior ao Aflibercepte após 12 meses;
- b) Tanto o Aflibercepte quanto o Implante de dexametasona reduziram a **Espessura Macular Central no OCT**, entretanto a diferença entre eles não foi estatisticamente significativa em 12 meses;
- c) Na análise comparativa entre os grupos, não houve diferença estatisticamente significativa na redução do **Fluido subretiniano no OCT** após 12 meses, bem como na avaliação intra-grupo do corticóide no qual essa diferença também não foi encontrada. Entretanto, na análise intra-grupo do Aflibercepte houve diferença estatisticamente significativa, ou seja o Aflibercepte foi capaz de reduzir o **Fluido subretiniano** em 12 meses comparado ao seu próprio nível inicial.

REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes atlas. 8th. Watermael-Boitsfort: IDF; 2017.
2. Wong TY, Aiello LP, Ferris F, Gupta N, Kawasaki R, Lansingh V, et al. ICO guidelines for diabetic eye care. San Francisco: ICO; 2017.
3. Holman N, Young B, Gadsby R. Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. *Diabet Med*. 2015 Sep;32(9):1119-20.
4. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XIV Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994 Sep;112(9):1217-28.
5. Behl T, Kaur I, Kotwani A. Implication of oxidative stress in progression of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 2016 Mar-Apr;61(2):187-96.
6. Saravia M. Persistent diffuse diabetic macular edema: the role of the internal limiting membrane as a selective membrane: the oncotic theory. *Med Hypotheses* 2011;76(6):858-60.
7. Early treatment diabetic retinopathy study research group: photocoagulation for diabetic macular edema: early treatment diabetic retinopathy study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-806.
8. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801.
9. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The Restore study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-25.
10. Shah SU, Maturi RK. Therapeutic options in refractory diabetic macular edema. *Drugs*. 2017;77(5):481-92.
11. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064–77.e1035.

12. Bressler SB, Ayala AR, Bressler NM, Melia M, Qin H, Ferris FL, et al. Persistent macular thickening after ranibizumab treatment for diabetic macular edema with vision impairment. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(3):278-85.
13. Apte RS. What is chronic or persistent diabetic macular edema and how should it be treated? *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(3):285-6.
14. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677-82.
15. Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(6):636-43.
16. Lim LS, Ng WY, Mathur R, Wong D, Wong EYM, Yeo I, et al. Conversion to aflibercept for diabetic macular edema unresponsive to ranibizumab or bevacizumab. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1715-8.
17. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(8):972-9.
18. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2044-52.
19. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-54.
20. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas B, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222.
21. Do DV, Nguyen QD, Vitti R, Berliner AJ, Gibson A, Saroj N, et al. Intravitreal aflibercept injection in diabetic macular edema patients with and without prior anti-vascular endothelial growth factor treatment outcomes from the phase 3 program. *Ophthalmology*. 2016;123(4):850-7.
22. Rahimy E, Shahlaee A, Khan MA, Ying G, Shuang, Maguire JI, et al. Conversion to aflibercept after prior anti-VEGF therapy for persistent diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2016;164:118-27.e2.

23. Klein KA, Cleary TS, Reichel E. Effect of intravitreal aflibercept on recalcitrant diabetic macular edema. *Int J Retin Vitreol.* 2017;3(1):16.
24. Pacella E, Vestri AR, Muscella R, Carbotti MR, Castellucci M, Coi L, et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2013; 7: 1423-8.
25. Pacella F, Ferraresi AF, Turchetti P, Lenzi T, Giustolisi R, Bottone A, et al. Intravitreal Injection of Ozurdex(®) implant in patients with persistent diabetic macular edema, with six-month follow-up. *Ophthalmol Eye Dis.* 2016;8:11-6.
26. Heng LZ, Sivaprasad S, Crosby-Nwaobi R, Saihan Z, Karampelas M, Bunce C, et al. A prospective randomised controlled clinical trial comparing a combination of repeated intravitreal Ozurdex and macular laser therapy versus macular laser only in centre-involving diabetic macular edema (OZLASE study). *Br J Ophthalmol.* 2016;100 (6): 802-7.
27. Ramu J, Yang Y, Menon G, Bailey C, Narendran N, Bunce C, et al. A randomized clinical trial comparing fixed vs pro-re-nata dosing of Ozurdex in refractory diabetic macular edema (OZDRY study). *Eye.* 2015;29(12):1603-12.
28. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology (MEAD).* 2014;121(10):1904-14.
29. Glynn RJ, Rosner B. Regression methods when the eye is the unit of analysis. *Epidemiol Oftálmico.* 2012;19(3):159-65.
30. Hedeker D, Gibbons RD. Mixed-effects regression models for continuous outcome. In: Hedeker D, Gibbons RD. *Longitudinal data analysis.* Danvers: John Wiley & Sons; 2006. p. 47-80.
31. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika.* 1986;73:13-22.
32. Maturi RK, Glassman AR, Liu D, et al. Effect of Adding Dexamethasone to Continued Ranibizumab Treatment in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema: A DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial (Protocol U). *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(1):29–38.
33. Specialities C, Implant D. An eighteen-month follow-up study on the effects of Intravitreal Dexamethasone Implant in diabetic macular edema refractory to anti-VEGF therapy. *Int J Ophthalmol.* 2016;9(10):1427-32.

34. Vujosevic S, Torres T, Berton M, Bini S, Convento E, Midena E. Diabetic macular edema with and without subfoveal neuroretinal detachment: two different morphologic and functional entities. *Am J Ophthalmol.* 2017;181:149-55.
35. Lee H, Kang KE, Chung H, Kim HC. Prognostic factors for functional and anatomic outcomes in patients with diabetic macular edema treated with dexamethasone implant. *Korean J Ophthalmol.* 2018;32(2):116-25.

ANEXOS

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O (a) Senhor(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto **AFLIBERCEPTE VERSUS IMPLANTE DE DEXAMETASONA PARA TRATAMENTO DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO PERSISTENTE: UM ESTUDO DA VIDA REAL**

O objetivo desta pesquisa é: avaliar o perfil de resposta clínica dos pacientes com edema macular diabético persistente ao Implante de Dexametasona e ao Aflibercept, comparando características encontradas em cada um deles.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá, sendo mantido o mais rigoroso SIGILO através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a)

A sua participação será totalmente VOLUNTÁRIA através da coleta dos seus dados clínicos, laboratoriais e exames a partir do seu prontuário hospitalar registrado no Centro Brasileiro de Visão, Brasília, Distrito Federal, não havendo, portanto, necessidade de realizar novos exames, procedimentos e entrevistas por motivo do projeto. Informamos que o(a) Senhor(a) pode se recusar a permitir caso haja qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Não há pagamento por sua colaboração.

Os resultados da pesquisa serão divulgados no Centro Brasileiro de Visão e na Universidade de Brasília podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de no mínimo cinco anos, após isso serão destruídos ou mantidos na instituição.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dr. Álvaro Botentuit, na instituição Centro Brasileiro de Visão, telefone:(98) 98119-1886, no horário: de 8:00 as 19:00h, de segunda a sexta-feira.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. As dúvidas com relação ao TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone (61) 31071918 ou do e-mail cepfm@unb.br.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Nome / assinatura

Pesquisador Responsável
Álvaro Botentuit

Brasília, DF, ____ de _____ de _____

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AFLIBERCEPT VERSUS DEX IMPLANT PARA TRATAMENTO DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO PERSISTENTE: A REAL LIFE STUDY

Pesquisador: ALVARO BRUNO BOTENTUIT SERRA DE CASTRO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 62109016.5.0000.5558

Instituição Proponente: CBV CENTRO BRASILEIRO DA VISÃO LTDA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.036.409

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo que pretende comparar a resposta terapêutica ao aflibercept versus o implante de dexametasona em pacientes com edema macular diabético persistente que foram acompanhadas no Centro Brasileiro de Visão no período de 2013 a 2016. Serão avaliados os dados clínicos e os exames realizados.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo: Estudar a resposta clínica e estrutural dos pacientes com EMD persistente, após terapia de resgate com injeção intra-vítrea de Aflibercept ou implante de dexametasona.

Objetivo Secundário: Conhecer o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com EMD persistente tratados com AFB ou DEX Implant no real life; Avaliar os resultados funcionais e da estrutura retiniana dos pacientes com EMD persistente após terapia de resgate; Avaliar o número de aplicações necessárias para o controle clínico;

Avaliar segurança e eficácia do uso da terapia com Aflibercept e Dex Implant.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por tratar-se de um estudo retrospectivo não subentende danos aos pacientes em participar da pesquisa.

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

**UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 2.036.409

Benefícios:

Melhor compreensão do tratamento de casos de EMD persistente, padrão de resposta terapêutica à mudança de anti-angiogênico ou uso de corticóide intra-vítreo levando em consideração diversas variáveis clínicas e propedêuticas. Isso pode ajudar os profissionais a direcionar o melhor tratamento nesses casos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é importante e poderá contribuir para uma escolha mais segura do tipo de tratamento a que deverá ser submetido o paciente diabético que apresenta como complicação o edema macular diabético.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE foi adequado conforme solicitado.

Recomendações:

Pela aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pela aprovação

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto apreciado na 4ª Reunião Ordinária do CEP-FM-UnB-2017. Após apresentação do parecer do (a) Relator (a), aberta a discussão para os membros do Colegiado. O projeto foi Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_798728.pdf	15/12/2016 07:47:21		Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	WTCLE.docx	15/12/2016 07:46:21	ALVARO BRUNO BOTENTUIT SERRA DE CASTRO	Acelto
Folha de Rosto	folharostoescaneada.pdf	27/10/2016 12:28:33	ALVARO BRUNO BOTENTUIT SERRA DE CASTRO	Acelto
Outros	CurriculoaLvaro.pdf	27/10/2016 12:26:10	ALVARO BRUNO BOTENTUIT SERRA DE CASTRO	Acelto

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 2.036.409

Outros	cartaencaminhamento.pdf	27/10/2016 12:24:57	ALVARO BRUNO BOTENTUIT SERRA DE CASTRO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoresponsabilidade.pdf	27/10/2016 12:22:51	ALVARO BRUNO BOTENTUIT SERRA DE CASTRO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termoconcordancia.pdf	27/10/2016 12:22:09	ALVARO BRUNO BOTENTUIT SERRA DE CASTRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOCEP.doc	27/10/2016 10:52:12	ALVARO BRUNO BOTENTUIT SERRA DE CASTRO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 27 de Abril de 2017

Assinado por:
Florêncio Figueiredo Cavalcanti Neto
(Coordenador)

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

**ANEXO C - COMPROVANTE DE ENVIO DE ARTIGO PARA PERIÓDICO
INDEXADO REFERENTE À PRESENTE DISSERTAÇÃO**

Elsevier Editorial System(tm) for Saudi
Journal of Ophthalmology
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: AFLIBERCEPT VERSUS DEXAMETHASONE IMPLANT IN THE TREATMENT OF
PERSISTENT DIABETIC MACULAR EDEMA: A REAL LIFE STUDY

Article Type: Original Article

Keywords: Persistent diabetic macular edema; Aflibercept; Dexamethasone
implant

Corresponding Author: Professor Alvaro Bruno Botentuit Serra de Castro,
M.D

Corresponding Author's Institution: UFMA

First Author: Alvaro Bruno Botentuit Serra de Castro, M.D

Order of Authors: Alvaro Bruno Botentuit Serra de Castro, M.D; Ráysa
Hellen Assuncao Costa, MD Ophthalmologist; Maria Regina Chalita,
PhD, Professor of Ophthalmology; Rivadávio Fernandes Batista de Amorim,
PhD; Katia Delalibera Pacheco, MD Ophthalmologist; Fabricio Tadeu Borges,
MD Ophthalmologist; Werner Passarinho Cella, PhD; Marcos Pereira de Ávila,
PhD, Full Professor of Ophthalmology

Abstract: Purpose: The aim of this study was to compare Aflibercept and
Dexamethasone Implantation in the treatment of persistent diabetic
macular edema (DME), taking into account visual acuity (VA) and central
retinal thickness evaluated by optical coherence tomography.

Methods: Patients were divided into two groups, 42 eyes being submitted
to therapy with Aflibercept and 60 eyes submitted to Dexamethasone, all
with quarterly follow-up for 12 months.

Results: There was an improvement in VA in a statistically significant
way for the individuals who used the corticosteroid after 12 months.
Regarding the central retinal thickness, there was a reduction in both
groups, but there were no statistically significant differences between
them. These variables were also analyzed considering phakic and
pseudophakic patients, but there were no statistically significant
differences between the groups.

Conclusion: Dexamethasone Implantation, according to this study, has been
shown to be a considerable alternative with respect to VA for the
treatment of persistent DME.

Suggested Reviewers: AHMED M. ABU EL-ASRAR MD, PhD
Chief, Vitreoretinal Division, Ophthalmology, University Hospital, Riyadh
abuasarar@ksu.edu.sa
Retinal specific area.

MOHAMMED MOHSIN
Ophthalmologist, King Khaled Eye Specialist Hospital
sjo@kkesh.med.sa