



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA**

**VALESCA CASTRO NERI**

**TRATAMENTO DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO COM INJEÇÃO INTRAVÍTREA DE  
AGENTE ANTI-VEGF ASSOCIADO OU NÃO A SOLUÇÃO DE DEXAMETASONA 4  
mg/mL, ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Recife  
2025

VALESCA CASTRO NERI

**TRATAMENTO DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO COM INJEÇÃO INTRAVÍTREA DE  
AGENTE ANTI-VEGF ASSOCIADO OU NÃO A SOLUÇÃO DE DEXAMETASONA 4  
mg/mL, ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de mestrado em Cirurgia.

**Área de concentração:**

Cirurgia Clínica e Experimental.

**Orientador:** Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira

Recife  
2025

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Neri, Valesca Castro.

Tratamento do edema macular diabético com injeção  
Intravítrea de agente anti-vegf associado ou não a solução de  
Dexametasona 4 mg/ml, ensaio clínico Randomizado / Valesca  
Castro Neri. - Recife, 2025.

66f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de  
Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Programa de Pós  
Graduação em Cirurgia, 2025.

Orientador: Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira.

Inclui Referências e Apêndices.

1. Injeções intravítreas; 2. Edema macular; 3. Dexametasona.  
I. Lira, Rodrigo Pessoa Cavalcanti. II. Título.

UFPE-Biblioteca Central

VALESCA CASTRO NERI

**TRATAMENTO DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO COM INJEÇÃO INTRAVÍTREA DE  
AGENTE ANTI-VEGF ASSOCIADO OU NÃO A SOLUÇÃO DE DEXAMETASONA 4  
mg/mL, ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de mestrado em Cirurgia.

**Área de concentração:**

Cirurgia Clínica e Experimental.

Aprovado em: 08/10/2025

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA (Orientador)  
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. ESDRAS MARQUES LINS (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dra. VÍRGÍNIA LAURA LUCAS TORRES (Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

Aos meus pais, que desde cedo me ensinaram a ir atrás dos meus objetivos com muita dedicação e humildade. Ao meu marido, pela paciência, amor e incentivo. Aos meus irmãos, por serem sempre porto-seguro.

## **AGRADECIMENTOS**

Concluir esta dissertação foi um desafio, mas também uma gratificante surpresa na minha carreira acadêmica. Durante esse percurso, aprendi imensamente e despertei interesse por áreas do conhecimento não apenas da medicina, o que ampliou minha visão acadêmica e profissional. Mais do que isso, percebi o quanto me encanta a arte de ensinar, adicionando ainda mais significado a essa jornada.

Não construímos nada sozinhos, e este projeto só foi finalizado graças ao apoio de pessoas especiais que estiveram ao meu lado ao longo dessa trajetória.

Um agradecimento especial ao Prof. Dr. Rodrigo Lira: seu incentivo, paciência e experiência foram imprescindíveis em todas as etapas deste processo, e, sem seu suporte, essa conquista não teria sido possível. Foi uma experiência enriquecedora trabalhar ao lado de alguém que tanto admiro e que considero um verdadeiro exemplo de profissionalismo, ética, competência e, acima de tudo, humanidade.

Sou imensamente grata também à minha família — especialmente aos meus pais e irmãos — pelo amor incondicional, pela admiração e pelo incentivo constante.

Ao meu marido, minha eterna gratidão por sua presença sempre encorajadora, pelo ânimo e positividade inabaláveis, e por nunca deixar de acreditar em mim.

Aos meus colegas e professores, agradeço pelo suporte essencial e pelas trocas enriquecedoras, que tornaram essa caminhada ainda mais valiosa.

Aos funcionários, por sempre me receberem com sorrisos, boa vontade e disposição.

Ao Departamento de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, pela oportunidade.

A todos que fizeram parte dessa conquista, meu mais sincero agradecimento!

“A ciência e a vida cotidiana não  
podem, e não devem, ser separadas”

*(Rosalind Franklin, 1940)*

## RESUMO

**Objetivo:** Comparar os resultados em curto prazo da injeção intravítrea de aflibercepte (IVA) isolada versus IVA combinada com fosfato sódico de dexametasona (DSP) no tratamento de pacientes com edema macular diabético (EMD). **Métodos:** Neste ensaio clínico de fase 2, 16 olhos de 16 pacientes com EMD foram randomicamente divididos em dois grupos. No primeiro grupo, um olho recebeu três injeções mensais combinadas de IVA e DSP, enquanto, no segundo grupo, um olho recebeu três injeções mensais intravítreas de IVA isolado. O desfecho primário foi a espessura macular central (EMC), medida por tomografia de coerência óptica de domínio espectral (OCT), da linha de base até um mês após a última injeção. Os desfechos secundários foram a acuidade visual corrigida para longe (AVCD) e a pressão intraocular (IOP), também da linha de base até um mês após a última injeção. **Resultados:** A média (DP) da diferença na EMC no OCT entre a medição pré-injeção e o 90º dia pós-injeção no grupo aflibercepte + DSP foi de 176 (129)  $\mu\text{m}$ , enquanto no grupo aflibercepte isolado foi de 54 (49)  $\mu\text{m}$  ( $p = 0,034$ ). A mediana (IQR) da diferença na AVCD entre a medição pré-injeção e o 90º dia pós-injeção no grupo aflibercepte + DSP foi de 0,31 (0,16) LogMAR, enquanto no grupo aflibercepte isolado foi de -0,06 (0,13) LogMAR ( $p = 0,020$ ). A média (DP) da diferença na IOP entre a medição pré-injeção e o 90º dia pós-injeção no grupo aflibercepte + DSP foi de -0,6 (2) mmHg, enquanto no grupo aflibercepte isolado foi de -0,9 (3,2) mmHg ( $p = 0,855$ ). Nenhum paciente apresentou IOP > 21 mmHg ou necessitou de medicamentos hipotensores oculares. Não foram relatados eventos adversos oculares ou sistêmicos significativos. **Conclusão:** A adição de DSP ao regime padrão de tratamento do EMD com IVA pode melhorar os resultados estruturais e funcionais no curto prazo.

**Palavras-chave:** Injeções intravítreas. Edema macular. Dexametasona. Acuidade visual, Pressão intraocular.



## ABSTRACT

**Objective:** To compare the short-term outcomes of intravitreal aflibercept (IVA) injection alone versus IVA combined with dexamethasone phosphate (DSP) in the treatment of patients with diabetic macular edema (DME). **Methods:** In this phase 2 clinical trial, 16 eyes of 16 patients with DME were randomly assigned to two groups. In the first group, one eye received three monthly intravitreal injections of combined IVA and DSP. In the second group, one eye received three monthly intravitreal injections of IVA alone. The primary outcome was central macular thickness (CMT), measured by spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT), from baseline to one month after the last injection. Secondary outcomes included corrected distance visual acuity (CDVA) and intraocular pressure (IOP), also assessed from baseline to one month after the final injection. **Results:** The mean (SD) change in CMT by SD-OCT from baseline to day 90 in the aflibercept + DSP group was 176 (129)  $\mu\text{m}$ , compared to 54 (49)  $\mu\text{m}$  in the aflibercept-only group ( $p = 0,034$ ). The median (IQR) change in CDVA from baseline to day 90 in the aflibercept + DSP group was 0.31 (0.16) LogMAR, while in the aflibercept-only group it was -0.06 (0.13) LogMAR ( $p = 0,020$ ). The mean (SD) change in IOP from baseline to day 90 was -0.6 (2) mmHg in the aflibercept + DSP group and -0.9 (3.2) mmHg in the aflibercept-only group ( $p = 0,855$ ). No patient presented IOP > 21 mmHg or required ocular hypotensive medication. No significant ocular or systemic adverse events were reported. **Conclusion:** The addition of DSP to the standard DME treatment regimen with IVA may enhance both structural and functional short-term outcomes.

**Key words:** Intravitreal injections. Macular edema. Dexamethasone. Visual acuity. Intraocular pressure.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro –	Propriedades químicas e mecanismos de ação dos principais anti-VEGF disponíveis para o tratamento do DME	21
Figura 1 –	Média da espessura macular central ( $\mu\text{m}$ ) na tomografia de coerência óptica (OCT) ao longo dos 90 dias	45
Figura 2 –	Média de acuidade visual corrigida para distância (LogMAR) ao longo dos 90 dias	46
Figura 3 –	Média da pressão intraocular (mmHg) ao longo dos 90 dias	47

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características qualitativas de cada grupo antes da intervenção	43
Tabela 2 – Características quantitativas de cada grupo antes da intervenção	44
Tabela 3 – Variação da acuidade visual corrigida para distância no grupo aflibercepte + fosfato sódico de dexametasona e no grupo aflibercepte	44
Tabela 4 – Variação da espessura macular central na tomografia de coerência óptica no grupo aflibercepte + fosfato sódico de dexametasona e no grupo aflibercepte	45
Tabela 5 – Variação da pressão intraocular no grupo aflibercepte + fosfato sódico de dexametasona e no grupo aflibercepte	46

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	acuidade visual corrigida
BCVA	acuidade visual corrigid
CDVA	Acuidade Visual Corrigida para Distância
CI-DME	edema macular diabético envolvendo o centro
CMT	Espessura Macular Central
DM	diabetes mellitus
DM1	diabetes mellitus tipo 1
DM2	diabetes mellitus tipo 2
DME	Edema Macular Diabético
DSP	Fosfato Sódico de Dexametasona
EMC	espessura macular central
EMD	edema macular diabético
ETDRS	The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
Fc	Fragmento cristalizável
ICAM-1	molécula de adesão intracelular
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IgG1	Imunoglobulina G subclasse 1
IOP	Pressão intraocular
IQR	intervalos interquartis
IRMA	alterações microvasculares intrarretinianas
IRMA	alterações microvasculares intrarretinianas
IVA	intravítrea de aflibercepte
KDa	kilodalton
LADA	diabetes autoimune latente em adultos
MCP-1	proteína quimiotática de monócitos-1
Média	DP
MODY	<i>Maturity-Onset Diabetes of the Young</i>
OCT	óptica de domínio espectral
PIGF	Fator de crescimento placentário
PRN	pro re nata
RD	retinopatia diabética

READ-3	Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes – 3
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaios clínicos
REVEAL	Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser Versus Laser Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema
SD-OCT	Tomografia de Coerência Óptica- Spectral Domain
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TDMO	Triamcinolone for Diabetic Macular Oedem
TNF	fator de necrose tumoral
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VEGFR1	Receptor 1 do fator de crescimento endotelial vascular
VEGFR2	Receptor 2 do fator de crescimento endotelial vascular
VVPP	vitrectomia via pars plan
WESDR	Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>16</b>
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	16
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	16
<b>3</b>	<b>LITERATURA</b>	<b>17</b>
3.1	DIABETES MELLITUS	17
3.2	RETINOPATIA DIABÉTICA	17
<b>3.3</b>	<b>TRATAMENTO DA RETINOPATIA DIABÉTICA</b>	<b>19</b>
<b>3.3.1</b>	<b>Fotocoagulação a laser</b>	<b>19</b>
<b>3.3.2</b>	<b>Terapia com agentes anti-VEGF</b>	<b>20</b>
<b>3.3.3</b>	<b>Terapia com corticosteroides</b>	<b>29</b>
<b>3.3.4</b>	<b>Terapia combinada</b>	<b>34</b>
<b>4</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>39</b>
4.1	DESENHO DO ESTUDO	39
4.2	LOCAL DO ESTUDO	39
4.3	PARTICIPANTES	39
<b>4.3.1</b>	<b>Amostra de participantes</b>	<b>39</b>
<b>4.3.2</b>	<b>CrITÉRIOS de inclusão</b>	<b>39</b>
<b>4.3.3</b>	<b>CrITÉRIOS de exclusão</b>	<b>40</b>
4.4	INTERVENÇÃO CIRÚRGICA	40
4.5	TAMANHO DO ESTUDO	41
4.6	MÉTODOS ESTATÍSTICOS	41
4.7	PROCEDIMENTOS ÉTICOS	42
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>43</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>51</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>52</b>
	<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO</b>	<b>61</b>
	<b>APÊNDICE B – CARTA DE ANUÊNCIA</b>	<b>65</b>
	<b>APÊNDICE C – TERMO DE COMPROMISSO/CONFIABILIDADE</b>	<b>66</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O edema macular diabético (DME) é resultado do acúmulo de fluido sub-retiniano e intrarretiniano, causado pela quebra da barreira hematorretiniana e pelo extravasamento de líquido dos capilares perifoveais anormais e dos microaneurismas — alterações microvasculares induzidas pelo diabetes<sup>1</sup>. Vários fatores inflamatórios já foram implicados na patogênese do DME, tais como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), as interleucinas 6 e 8 (IL-6 e IL-8) e a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1). Esses mediadores inflamatórios, associados a níveis elevados de VEGF, são responsáveis pelo início e perpetuação do edema macular<sup>2</sup>. Evidências sugerem que o estágio tardio do DME pode ser mais impulsionado pela atividade inflamatória do que pela ação angiogênica. Essa via molecular pode explicar por que alguns pacientes apresentam resposta inadequada à terapia com anti-VEGF isoladamente<sup>3-5</sup>.

De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF) em 2021 havia aproximadamente 537 milhões de pessoas com diabetes tipo 2, e essa cifra está prevista para aumentar para 643 milhões até 2030<sup>6</sup>. Cerca de 2% dos casos de deficiência visual e 2,6% dos casos de cegueira são causados por complicações relacionadas à retinopatia diabética<sup>7</sup>. O DME é considerado a principal causa de perda visual em pacientes diabéticos, com prevalência de aproximadamente 6,8%<sup>8</sup>.

Diversos estudos compararam tratamentos combinados com anti-VEGF (aflibercepte, bevacizumabe ou ranibizumabe) e corticosteroides (triancinolona ou implante biodegradável de dexametasona – Ozurdex®) com a monoterapia anti-VEGF para o DME. Os resultados mostraram que a combinação reduz a espessura macular central (CMT) e a necessidade de injeções<sup>9-13</sup>. A terapia combinada também proporcionou maior intervalo entre as aplicações e recuperação mais rápida da acuidade visual corrigida para distância (CDVA)<sup>12</sup>, especialmente em pacientes com inflamação proeminente<sup>11</sup>, pseudofácicos<sup>10,11</sup> ou refratários ao tratamento com anti-VEGF isolado<sup>10,12</sup>. No entanto, essa associação medicamentosa é limitada pelo aumento da pressão intraocular (IOP) em até 30% dos pacientes, pela maior progressão da catarata em pacientes fácicos e pelo alto custo, especialmente do implante biodegradável de dexametasona<sup>13-15</sup>.

A solução de fosfato sódico de dexametasona (DSP) tem custo extremamente baixo (cerca de US\$ 2). Fonseca et al. investigaram o efeito da DSP no tratamento

do DME<sup>16</sup>. Houve melhora da CDVA em alguns pacientes e redução significativa da CMT entre o baseline e o 7º dia; porém, com regressão do efeito terapêutico ao longo do primeiro mês. Não houve diferença significativa nas medições da IOP, e não foram observados eventos adversos oculares ou sistêmicos graves, sugerindo que a solução intravítrea de DSP pode ser uma opção terapêutica acessível para o tratamento de curto prazo do DME<sup>16</sup>.



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a diferença na espessura macular central entre a pré-intervenção imediata e 90 dias após a primeira injeção *intravítrea*.

### 2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- ❖ Analisar a diferença na melhor acuidade visual corrigida entre a pré-intervenção imediata e 90 dias após a primeira injeção *intravítrea*;
- ❖ Investigar a diferença da espessura macular central entre a pré-intervenção imediata, o terceiro e o sétimo dia após a primeira injeção *intravítrea*;
- ❖ Verificar o número de indivíduos com aumento acima de 5 mmHg da pressão intraocular entre a pré-intervenção imediata, o terceiro, o sétimo e o 90º dias após a primeira injeção *intravítrea*.

### 3 LITERATURA

#### 3.1 DIABETES MELLITUS

A diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue, resultantes de defeitos na secreção ou na ação da insulina<sup>17</sup>. A diabetes pode ser classificada em quatro categorias, sendo as mais prevalentes a diabetes tipo 1 (5,8%), causada pela redução ou ausência de insulina decorrente da destruição imunomediada das células beta pancreáticas produtoras de insulina; e a diabetes tipo 2 (90,9% dos casos), que ocorre devido à incapacidade das células corporais de responderem eficazmente à insulina secretada (resistência à insulina), combinada com algum grau de deficiência na produção de insulina<sup>17</sup>.

Há, ainda, a diabetes específica, decorrente de outras causas, como doenças do pâncreas exócrino (por exemplo, pancreatite ou fibrose cística); diabetes secundária ao uso de medicamentos ou induzida por substâncias químicas (como o uso de glicocorticoides no tratamento da AIDS ou após transplante de órgãos); e as síndromes de diabetes monogênicas (como a diabetes neonatal, a diabetes juvenil de manifestação tardia — *Maturity-Onset Diabetes of the Young* — MODY — e a diabetes autoimune latente em adultos — LADA)<sup>17</sup>.

Existe, também, a diabetes gestacional, diagnosticada no segundo ou terceiro trimestres da gestação, em pacientes sem histórico prévio de diabetes. Esses outros tipos de diabetes correspondem a cerca de 3,3% dos casos em nível mundial<sup>17</sup>.

#### 3.2 RETINOPATIA DIABÉTICA

A retinopatia diabética (RD) é uma manifestação ocular de órgão-alvo e uma complicação comum da diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2<sup>17</sup>. A patogênese da RD pode ser explicada tanto por alterações microvasculares retinianas quanto pelo processo neurodegenerativo que ocorre precocemente. A leucostase nos capilares retinianos é um evento inicial no desenvolvimento do edema macular diabético (EMD), causando disfunção da barreira hemato-retiniana<sup>3</sup>. A expressão de citocinas pró-inflamatórias, como a molécula de adesão intracelular (ICAM-1), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF) e angiotensina II, está aumentada e induz a atração de neutrófilos e monócitos<sup>3</sup>. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), por

ser um fator vasogênico, também contribui para a intensificação da inflamação ao induzir a expressão da ICAM-1, a adesão leucocitária e a migração de monócitos<sup>3</sup>.

As manifestações mais comuns e precoces visíveis no fundo de olho de pacientes com RD são os microaneurismas e hemorragias intrarretinianas, embora os defeitos na função neurosensorial apareçam antes do início da lesão vascular<sup>18</sup>. Com a progressão da doença, ocorrem mudanças microvasculares com quebra da barreira hemato-retiniana e isquemia progressiva<sup>18</sup>. É possível observar clinicamente a não-perfusão capilar, manchas algodinosas, anormalidades venosas e o surgimento das alterações microvasculares intrarretinianas (IRMA). Essas alterações caracterizam a forma não proliferativa da RD<sup>18</sup>.

O aumento da permeabilidade vascular pode resultar em edema retiniano e exsudatos duros, que são responsáveis pela diminuição da acuidade visual<sup>18</sup>. A proliferação de novos vasos sanguíneos no disco óptico, retina, íris e ângulo camerular caracteriza a forma proliferativa da RD. A progressão dessas alterações pode ocasionar descolamento de retina tracional, hemorragia vítrea e glaucoma neovascular, que são causas adicionais de baixa visão e cegueira<sup>18</sup>.

O edema macular é definido pelo ETDRS (The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) como um espessamento retiniano ou a presença de exsudatos duros em uma área correspondente a um diâmetro de papila (1500 µm) do centro da fóvea<sup>19</sup>. Devido ao maior risco de perda visual quando presente no centro ou próximo à fóvea, o edema macular também pode ser classificado como edema macular diabético envolvendo o centro (CI-DME) e não envolvendo o centro (NCI-DME)<sup>18</sup>.

Em 2020, as estimativas apontavam uma incidência de 103,12 milhões de pessoas com diabetes mellitus em todo o mundo, sendo que 1,9% dos casos de deficiência visual e 2,6% dos casos de cegueira são causados por complicações relacionadas à retinopatia diabética<sup>7</sup>. O edema macular diabético é considerado a principal causa de perda visual em pacientes diabéticos, apresentando uma prevalência de aproximadamente 6,8% entre esses pacientes<sup>8</sup>.

A prevalência da retinopatia diabética e do edema macular está mais relacionada à duração do diabetes, e, em menor extensão, ao tipo de diabetes<sup>20</sup>. O edema macular diabético em pacientes com diabetes tipo 1 pode variar de 0% naqueles com menos de 5 anos de doença até 29% nos portadores com 20 anos ou mais de doença<sup>21</sup>. O grupo WESDR (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic

Retinopathy) observou que a incidência do edema macular em diabéticos tipo 1 com 25 anos de doença era de 29%, e o edema macular clinicamente significativo, de 17%<sup>22</sup>.

Em pacientes diabéticos tipo 2, apenas 3% apresentavam edema macular diabético com 5 anos de doença, e essa incidência aumentava para 28% em pacientes com 20 anos ou mais de doença<sup>21</sup>.

No Brasil, a incidência da retinopatia diabética (RD) varia de 24% a 39% da população diabética, sendo estimado uma prevalência total de 2 milhões de casos<sup>23</sup>. Após 20 anos de doença, estima-se que 90% dos diabéticos do tipo 1 (DM1) e 60% dos do tipo 2 (DM2) terão algum grau de RD<sup>23</sup>.

O Brasil figura entre os 10 países com maior prevalência de diabetes, ocupando a sexta posição. Em 2021, estimou-se que 15,7% da população adulta brasileira (20-79 anos) tinha diabetes, com projeção de aumento para 23,2% em 2045. O edema macular diabético (EMD) apresenta uma incidência anual de 2,19%<sup>6</sup>.

### 3.3 TRATAMENTO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

#### 3.3.1 Fotocoagulação a laser

O tratamento padrão do edema macular diabético (EMD) antes da farmacoterapia com agentes anti-VEGF era a fotocoagulação a laser<sup>21</sup>. Os estudos do grupo ETDRS, realizados na década de 1980, demonstraram que o tratamento com laser focal macular reduz em 50% o risco de perda visual moderada — definida como perda de 15 letras ou 3 linhas na escala LogMAR — em pacientes com edema macular clinicamente significativo<sup>19</sup>.

Entretanto, menos de 3% dos olhos tratados apresentaram ganho de 15 letras na acuidade visual quando a visão inicial era pior que 20/40<sup>19</sup>. Em olhos com edema macular diabético difuso, a resposta ao tratamento com laser do tipo grid macular foi limitada: apenas 15% apresentaram melhora visual, 24% evoluíram com piora da acuidade visual e, em 61% dos pacientes, a visão permaneceu estável<sup>19</sup>.

O estudo RESTORE (Ranibizumab monotherapy or combined with laser vs laser monotherapy for DMO) evidenciou ganhos visuais de apenas 3,2 letras em 12 meses, e a espessura foveal permaneceu aumentada em uma grande proporção dos pacientes<sup>24</sup>.

Os protocolos B<sup>25</sup> e I<sup>26</sup> do DRCR.net também demonstraram um efeito benéfico desse tratamento em uma época anterior ao surgimento da terapia com agentes anti-VEGF. O mecanismo de ação está relacionado à destruição dos fotorreceptores, consumidores de alta quantidade de oxigênio, do epitélio pigmentar da retina e das células de Müller, produtoras de citocinas como o VEGF. Além disso, o tratamento promove a restauração da barreira hemato-retiniana externa<sup>27</sup>.

Diferentes comprimentos de onda podem ser utilizados no tratamento do edema macular diabético (EMD), como o verde (514 nm), o amarelo (577 nm) ou o diodo (810 nm). O laser subliminar foi desenvolvido com comprimentos de onda entre 577 e 810 nm, com o intuito de reduzir os efeitos destrutivos da fotocoagulação com laser convencional. Devido à menor duração e menor intensidade, o laser subliminar não destrói o epitélio pigmentar da retina, e seus efeitos no complexo retinocoroide são limitados. Muitos estudos mostraram eficácia semelhante entre o laser convencional e o laser subliminar<sup>28-29</sup>.

Atualmente, o tratamento a laser foi modificado em relação ao utilizado no ETDRS, com menor intensidade, evitando a vascularização foveal e mantendo uma distância de pelo menos 500 µm do centro da mácula, com foco nos microaneurismas<sup>30</sup>.

Uma revisão sistemática recente da Cochrane concluiu que a panfotocoagulação a laser reduz o risco de perda visual e aumenta as chances de resolução parcial ou completa do EMD em comparação à observação, em um período de 1 a 3 anos<sup>31</sup>.

Os efeitos adversos da terapia a laser incluem o desenvolvimento de membranas sub-retinianas, escotomas visuais, redução da visão de cores, descolamento de retina e fibrose sub-retiniana, esta última está mais associada à quantidade de exsudatos duros sub-retinianos e aos níveis séricos de lipídios<sup>32-33</sup>. Pode ocorrer ainda a neovascularização coroidal<sup>34</sup>.

### **3.3.2 Terapia com agentes anti-VEGF**

A terapia anti-VEGF intravítrea é o padrão-ouro no tratamento do edema macular diabético (EMD). Vários ensaios clínicos de alta qualidade demonstraram que a terapia com agentes anti-VEGF — como aflibercepte (nas doses de 2 mg ou 8 mg), ranibizumabe (0,3 mg ou 0,5 mg) e bevacizumabe (off-label, 1,25 mg) — com

ou sem associação ao tratamento a laser macular, é superior ao tratamento exclusivo com laser na melhora da acuidade visual e na redução da espessura macular central em pacientes com comprometimento visual causado por EMD<sup>26, 35-37</sup>.

Quadro 1 – Propriedades químicas e mecanismos de ação dos principais anti-VEGF disponíveis para o tratamento do DME

	<b>Bevacizumabe</b>	<b>Ranibizumabe</b>	<b>Aflibercepte</b>	<b>Faricimabe</b>
<b>PESO MOLECULAR (KDa)</b>	149	48	115	150
<b>TIPO DE PROTEÍNA</b>	Anticorpo IgG1 monoclonal recombinante	Fragmento de anticorpo recombinante	Proteína fusional dos receptores VEGFR1 e VEGFR2 com porção Fc de G1	Anticorpo IgG1 monoclonal recombinante bi-específico
<b>MECANISMO DE AÇÃO</b>	Bloqueio de todas as isoformas VEGF-A	Bloqueio de todas as isoformas VEGF-A	Bloqueio de todas as isoformas VEGF-A, VEGF-B e PlGF	Bloqueio de todas as isoformas VEGF-A e da Angiopoietina-2
<b>MEIA-VIDA (Dias)</b>	13 - 21	3	5 - 6	7,5

KDa = kilodalton; IgG1 = Imunoglobulina G subclasse 1; VEGFR1 = Receptor 1 do fator de crescimento endotelial vascular; VEGFR2 = Receptor 2 do fator de crescimento endotelial vascular; Fc = Fragmento cristalizável; PlGF = Fator de crescimento placentário

Estudos conduzidos pelo grupo DRCCR.net evidenciaram que o uso desses agentes mensais, ou em estratégias de protocolos, em olhos com acuidade visual pior que 20/32 devido ao edema macular diabético proporcionou o ganho de duas linhas de visão na escala ETDRS em 1 ano, enquanto o tratamento com laser focal permitiu apenas estabilização da visão<sup>26</sup>. O momento de aplicação do laser focal, imediato ou postergado, não afetou os desfechos visuais<sup>26</sup>.

O estudo BOLT (Bevacizumab or Laser Treatment in the Management of Diabetic Macular Edema) mostrou resultados favoráveis ao uso *off-label* do bevacizumabe intravítreo em relação ao tratamento com laser em pacientes com edema macular diabético<sup>37</sup>. O ganho visual superior a 15 letras ETDRS foi de 11.9% no grupo tratado com bevacizumabe, em contraste com apenas 5.3% no grupo submetido ao laser. A redução média da espessura macular central (CMT) foi de 130 µm no grupo do bevacizumabe e de 68 µm no grupo do laser. Em dois anos, no grupo do anti-VEGF foram necessárias 9 injeções, enquanto no grupo do laser foram

necessárias 3 sessões. O uso do bevacizumabe intravítreo não piorou a isquemia macular, conforme comprovado pela angiografia fluoresceínica<sup>37</sup>.

Um estudo recente do DRCR.net, o protocolo AC, comparou a monoterapia com o aflibercepte versus bevacizumabe, com possibilidade de mudança para o aflibercepte caso a resposta anatômica e funcional em até 12 semanas permanecesse abaixo dos critérios pré-definidos no protocolo, com acompanhamento durante 2 anos<sup>38</sup>. No primeiro ano, ganhos na acuidade visual e a redução da espessura macular central foram superiores no grupo tratado com aflibercepte. No entanto, após a mudança do anti-VEGF bevacizumabe para o aflibercepte a diferença dos resultados entre os grupos não foi mais observada, e em dois anos não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos visuais e anatômicos. Mais de 70% dos pacientes foram submetidos à troca do bevacizumabe para o aflibercepte durante o estudo, com metade dessas trocas ocorrendo entre 12 e 24 semanas<sup>38</sup>.

O estudo READ-2 (Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes-2) avaliou 126 pacientes com EMD, randomizados para receber ranibizumabe isolado, laser isolado ou ranibizumabe combinado ao laser focal/grid<sup>36</sup>. Os grupos tratados com o anti-VEGF, seja de forma isolada ou em associação com o laser, apresentaram melhores desfechos visuais e anatômicos em relação ao grupo tratado exclusivamente com o laser após dois anos de tratamento. A combinação de ranibizumabe com laser focal/grid focal também reduziu a necessidade de injeções para o controle do EMD<sup>36</sup>. O estudo de extensão de 3 anos mostrou que o tratamento intensivo entre 24 e 36 meses manteve os ganhos de acuidade visual e a redução na espessura macular central<sup>39</sup>.

No estudo READ-3 (Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes – 3) um total de 152 pacientes com EMD foram randomizados para receber 0,5 mg ou 2 mg de ranibizumabe<sup>40</sup>. Os resultados de 6 meses<sup>40</sup> e 2 anos<sup>41</sup> foram semelhantes entre os grupos, não houve, portanto, benefício adicional de uma dosagem mais elevada do ranibizumabe.

Dois estudos metodologicamente semelhantes foram realizados paralelamente com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do ranibizumabe no tratamento do EMD envolvendo o centro da mácula, o RISE e o RIDE<sup>42</sup>. Um total de 759 pacientes foram randomizados para receber injeções mensais de ranibizumabe nas doses de 0,3 mg, 0,5 mg ou injeções simuladas (sham). Os dois estudos

evidenciaram resultados anatômicos e funcionais superiores nos grupos que receberam o ranibizumabe. Ao final de 2 anos, a proporção de pacientes que ganharam 15 letras ETDRS ou mais de visão foi alcançada em 44,8%, 39,2% e 18,1% no RISE e 33,6%, 45,7% e 12,3% no RIDE nos grupos de ranibizumabe 0,3mg, ranibizumabe 0,5mg e injeções simuladas, respectivamente<sup>42</sup>. Após 24 meses, os pacientes inicialmente alocados no grupo de injeções simuladas tornaram-se elegíveis para receber 0,5 de ranibizumabe, e foi observado que esses pacientes não atingiram os mesmos resultados visuais finais dos pacientes tratados desde o início com o ranibizumabe<sup>42</sup>. As taxas de efeitos adversos foram aceitáveis em todos os grupos, com uma incidência de 0,8% de endoftalmite; eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e óbitos por causas vasculares desconhecidas) variaram entre 1,6% e 5,5% no grupo controle, e entre 1,6% e 7,2% nos grupos tratados com ranibizumabe<sup>42</sup>. Com base nos resultados dos estudos RISE e RIDE, O FDA aprovou em agosto de 2012 o uso do ranibizumabe 0,3mg para o tratamento do edema macular diabético<sup>43</sup>. Fora dos Estados Unidos, agências regulatórias aprovaram o uso do ranibizumabe 0,5mg.

O estudo de fase III RESTORE (Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser Versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema) avaliou a eficácia do ranibizumabe 0,5 mg intravítreo, isolado ou em combinação com laser, em comparação ao laser isolado, no tratamento do edema macular diabético<sup>24</sup>. Um total de 345 pacientes foram randomizados em três grupos: ranibizumabe 0,5 mg + laser simulado, ranibizumabe 0,5 mg + laser focal, e laser focal + injeções simuladas. Após 1 ano de seguimento, os grupos tratados com ranibizumabe obtiveram ganhos superiores na acuidade visual e maior redução da espessura macular central (CMT) em comparação ao grupo do laser isolado<sup>24</sup>. A melhora média na acuidade visual foi de 6,8 letras ETDRS no grupo do ranibizumabe isolado, 6,4 letras no grupo da combinação com laser, e apenas 0,9 letras no grupo tratado exclusivamente com laser. A redução média na CMT foi de 118.7 µm no grupo do ranibizumabe isolado, 128.3 µm no grupo da combinação, e 61.3 µm no grupo do laser isolado<sup>24</sup>.

O estudo REVEAL (Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser Versus Laser Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema) realizado com 396 pacientes asiáticos<sup>44</sup>, teve desenho semelhante ao RESTORE. Os participantes foram randomizados para receber ranibizumabe 0,5 mg + laser simulado, ranibizumabe 0,5 mg + laser focal/grid, ou laser focal/grid + injeções



simuladas<sup>44</sup>. Assim como no RESTORE, o tratamento combinado (ranibizumabe + laser) não demonstrou superioridade em relação à monoterapia com ranibizumabe em termos de desfechos visual<sup>44</sup>. Após 1 ano, o percentual de pacientes que ganharam  $\geq 15$  letras ETDRS foi de 18.8% no grupo do ranibizumabe isolado, 17.8% no grupo da combinação, e 7.8% no grupo do laser isolado. A média de injeções em um ano foi de 7.8 no grupo do ranibizumabe e 7 no grupo do ranibizumabe combinado com laser<sup>44</sup>.

O protocolo I do DRCR.net foi o primeiro ensaio clínico randomizado e multicêntrico a comprovar a eficácia e segurança (nível 1 de evidência) do uso do ranibizumabe intravítreo no tratamento do edema macular diabético<sup>26,45</sup>. Esse protocolo demonstrou que o anti-VEGF, associado a laser imediato ou postergado, é superior ao laser isolado ou ao laser combinado com a triancinolona intravítrea. O laser imediato não demonstrou benefício adicional<sup>26,45</sup>. 854 olhos de 691 pacientes foram incluídos em um dos quatro braços do estudo: 293 receberam injeções intravítreas simuladas associadas ao laser imediato, 187 receberam laser imediato combinado com ranibizumabe 0,5mg, 188 foram submetidos a injeções de ranibizumabe 0,5mg com laser postergado por pelo menos 24 semanas; e 186 foram submetidos a triancinolona intravítrea 4mg com laser imediato. O ganho médio na acuidade visual, em um ano, foi maior nos grupos que receberam o ranibizumabe 0,5mg (associado ao laser imediato ou postergado por pelo menos 24 semanas) com um aumento de +9 letras em cada um dos dois grupos, em comparação ao grupo que recebeu triancinolona 4mg com laser, +4 letras, e ao grupo de injeções simuladas com laser imediato, +3 letras<sup>26</sup>. Em dois anos, os resultados visuais superiores dos grupos tratados com ranibizumabe foram mantidos<sup>26</sup>. Em cinco anos, o grupo do ranibizumabe 0,5mg associado ao laser focal/grid imediato obteve piores resultados visuais, +8 letras, em relação ao submetido ao laser postergado, +10 letras; enquanto o grupo da triancinolona + laser ganhou +7 letras e o de injeções simuladas + laser ganhou +5 letras<sup>45</sup>. Observou-se uma diferença de 2,6 letras entre os grupos tratados com ranibizumabe 0,5mg ao final de cinco anos. Mais da metade dos olhos no grupo com laser postergado não necessitou de laser adicional nos 5 anos, embora esse grupo tenha demandado mais injeções do que o grupo com laser imediato<sup>45</sup>. A média de injeções do ranibizumabe 0,5mg foi de 8 e 9 no primeiro ano, 2 e 3 no segundo ano, 1 e 2 no terceiro, 0 e 1 no quarto ano e nenhuma no quinto ano nos grupos associado ao laser imediato e ao laser postergado,

respectivamente<sup>45</sup>. Os resultados anatômicos também foram superiores nos grupos tratados com ranibizumabe 0,5mg associado ao laser, imediato e postergado, com uma redução significativa da espessura macular central em comparação ao grupo tratado com laser isolado<sup>26,45</sup>.

O primeiro estudo que evidenciou que o aflibercepte poderia ser mais eficaz que o laser no tratamento do edema macular diabético foi o DA VINCI<sup>46-47</sup>. Neste ensaio clínico de fase II, 221 pacientes foram submetidos a um dos seguintes tratamentos: aflibercepte 0,5mg a cada 4 semanas (0.5q4), aflibercepte 2mg a cada 4 semanas (2q4), aflibercepte 2mg mensal por três meses seguido por injeções a cada 8 semanas (2q8), aflibercepte 2mg mensal por três meses seguido pelo protocolo PRN (2PRN) e laser macular. Os pacientes foram examinados na consulta inicial e a cada 4 semanas<sup>46,47</sup>. O estudo demonstrou uma mudança na acuidade visual em 24 semanas significativamente maior nos grupos que receberam as injeções intravítreas de aflibercepte em comparação ao grupo tratado com laser: +8.6 letras no 0.5q4, +11.4 letras no 2q4, +8.5 letras no 2q8 e +10.3 letras no 2PRN versus +2.5 letras no grupo submetido ao laser macular<sup>46</sup>. Esses ganhos visuais se mantiveram na avaliação de 52 semanas: +11 letras no 0.5q4, 13.1 letras no 2q4, +9.7 letras no 2q8 e +12 letras no 2PRN versus -1.3 letras no grupo tratado com laser macular<sup>47</sup>. A proporção de olhos que apresentou ganho de 15 ou mais letras ETDRS na acuidade visual, na semana 52, foi de 40.9% no 0.5q4, 45.5% no 2q4, 23.8% no 2q8 e 42.2% no 2PRN, enquanto no grupo do laser macular essa proporção foi de apenas 11.4%<sup>47</sup>. Os desfechos anatômicos também foram superiores nos grupos que receberam o anti-VEGF, com uma redução média da espessura macular central, em 52 semanas, de: -165.4 µm no 0.5q4, -227.4 µm no 2q4, -187.8 µm no 2q8, -180.3 µm no 2PRN e apenas de -58.4 µm no grupo do laser macular<sup>47</sup>. O DA VINCI também evidenciou que o aflibercepte intravítreo foi bem tolerado, e os efeitos adversos oculares observados foram consistentes com aqueles previamente relatados no tratamento com outros agentes anti-VEGF<sup>46-47</sup>.

VIVID e VISTA foram os estudos pivotais de fase III, randomizados, duplo-cegos, e multicêntricos, com desenhos idênticos, que compararam injeção de aflibercepte 2mg mensal com a injeção de aflibercepte 2mg a cada 8 semanas (após 5 doses mensais iniciais), versus fotocoagulação a laser<sup>48-49</sup>. 865 pacientes foram avaliados ao longo de 100<sup>48</sup> e 148<sup>49</sup> semanas. Do baseline até a semana 100, a melhor acuidade visual corrigida (MAVC) aumentou 11.5 letras no grupo do

aflibercepte a cada 4 semanas e 11.1 letras no grupo tratado a cada 8 semanas em contraste com apenas 0.9 letras no grupo do laser no estudo VISTA<sup>48</sup>. Já no VIVID, neste mesmo período, a MAVC aumentou 11.4 letras no grupo do aflibercepte a cada 4 semanas e 9.4 letras no grupo tratado a cada 8 semanas, contra 0.7 letras no grupo do laser<sup>48</sup>. Na semana 148, o ganho de letras na MAVC em relação ao valor basal foi de 10.4 letras com o aflibercepte a cada 4 semanas, 10.5 letras com o aflibercepte a cada 8 semanas versus 1.4 letras com o laser no VISTA; e no VIVID foi de 10.3 letras com o aflibercepte a cada 4 semanas, 11.7 com o aflibercepte a cada 8 semanas versus 1.6 com o laser<sup>49</sup>. No final de 52 semanas, ambos os grupos tratados com aflibercepte apresentaram maior ganho médio de acuidade visual em comparação ao grupo tratado com laser, e esses resultados foram sustentados até a semana 100 e 148, com eficácia semelhante entre os grupos do aflibercepte<sup>48-49</sup>. A redução média na EMC também foi significativamente maior nos grupos que receberam aflibercepte em comparação ao grupo submetido ao laser nos dois estudos<sup>48-49</sup>. A incidência de eventos adversos foi semelhante em todos os grupos<sup>48-49</sup>.

O ENDURANCE foi um estudo de extensão do VISTA, de um e dois anos de duração, com aproximadamente 60 pacientes que receberam o aflibercepte caso apresentassem edema macular central em cada avaliação.<sup>50-51</sup> No quarto e quinto anos de uso do aflibercepte intravítreo a demanda por retratamento foi consideravelmente reduzida, com uma média de 8 injeções necessárias em dois anos para manter os ganhos visuais e anatômicos conquistados durante o VISTA<sup>51</sup>. Um quarto dos olhos não necessitou de nenhuma injeção nesse período, e metade dos pacientes recebeu 5 ou menos injeções ao longo de dois anos<sup>51</sup>. É importante destacar, no entanto, que 10% dos pacientes progrediram para retinopatia diabética proliferativa nesse período, o que reforça a importância de um acompanhamento a longo prazo após interrupção do tratamento com as injeções intravítreas<sup>51</sup>.

Mais recentemente, o estudo PHOTON avaliou a eficácia e segurança do uso do aflibercepte 8mg em comparação ao aflibercepte 2mg nos pacientes com edema macular diabético<sup>52</sup>. Trata-se de um ensaio clínico fase 2/3, randomizado, duplo-cego, no qual os pacientes foram alocados em três grupos: o grupo do aflibercepte 2mg a cada 8 semanas, o grupo do aflibercepte 8mg a cada 12 semanas e o do aflibercepte 8mg a cada 16 semanas, após a fase de indução com doses mensais iniciais. O objetivo principal foi avaliar a mudança na acuidade visual após 48

semanas<sup>52</sup>. Os grupos que receberam aflibercepte 8 mg a cada 12 e 16 semanas apresentaram ganhos não inferiores ao grupo que recebeu 2 mg a cada 8 semanas: ganho média de 8,8 letras no grupo de 12 semanas, 7,9 letras no grupo de 16 semanas e 9,2 letras no grupo de 8 semanas. A proporção de pacientes com efeitos oculares adversos foi semelhante entre os grupos<sup>52</sup>.

O estudo de fase II BOULEVARD evidenciou que olhos tratados com faricimabe 6 mg apresentaram maiores ganhos visuais e anatômicos em 24 semanas, em comparação com o ranibizumabe 0.3mg<sup>53</sup>.

Dois estudos de fase III, YOSEMITE e RHINE, demonstraram a não inferioridade do faricimabe em relação ao aflibercepte em termos de ganho visual após um ano de tratamento<sup>54</sup>. Três grupos de tratamentos foram avaliados nesses ensaios: o faricimabe 6mg em dose inicial mensal por 6 meses seguido por injeção em intervalos a cada 8 semanas; faricimabe 6mg em dose inicial mensal por 4 meses seguido por injeção em intervalo de tratamento personalizado (PTI) e o aflibercepte 2mg em dose inicial mensal por 5 meses seguido por injeção em intervalos a cada 8 semanas. O PTI baseava-se em dois critérios principais: redução da CMT <325 µm e perda igual ao maior que 10 letras ETDRS na acuidade visual em relação ao valor basal.<sup>54</sup> O desfecho primário foi avaliar, após 01 ano, a mudança na acuidade visual em relação ao valor basal, com avaliações médias nas semanas 48, 52 e 56. Os desfechos secundários incluíram os resultados anatômicos, a durabilidade e a segurança das medicações. A mudança média da acuidade visual inicial após 56 semanas foi de +10.7 e +11.8 letras para o faricimabe a cada 8 semanas e +11.6 e +10.8 letras para o faricimabe em intervalo de tratamento personalizado (PTI), em comparação a +10.9 e +10.3 letras para o aflibercepte a cada 8 semanas, no estudos YOSEMITE e RHINE, respectivamente<sup>54</sup>. Os dois braços do estudo com faricimabe apresentaram resultados anatômicos superiores ao braço do aflibercepte, com uma maior proporção de olhos atingindo uma espessura macular central <325 µm e ausência de fluido intrarretiniano ao final de 1 ano. As taxas de efeitos adversos oculares e não-oculares foram similares entre as duas medicações, com boa tolerabilidade do faricimabe ao longo de 1 ano<sup>54</sup>. Os dois ensaios demonstraram excelentes resultados visuais e anatômicos com o uso do faricimabe em dose ajustável por até 16 semanas, evidenciando a eficácia e segurança do uso em intervalos estendidos<sup>54</sup>. Com base nos resultados de um ano desses estudos, o FDA aprovou, em janeiro de 2022, a utilização do faricimabe para

o tratamento do EMD<sup>55</sup>. Maiores investigações do uso do faricimabe são necessárias e estão em andamento, incluindo a análise dos resultados de dois anos dos estudos YOSEMITE e RHINE.

Com o objetivo principal de avaliar se haveria superioridade de um agente anti-VEGF sobre os demais no tratamento do edema macular diabético, o grupo DRCR.net realizou o protocolo T, que comparou a eficácia e segurança dos três agentes disponíveis (Bevacizumab AVASTIN 1.25 mg [Genentech Inc.], Ranibizumab LUCENTIS 0.3 mg [Genentech, Inc.] e Aflibercept EYLEA 2 mg [Regeneron Pharmaceuticals])<sup>56-57</sup>. A acuidade visual melhorou significativamente com as três drogas após 12 meses de tratamento, sem diferença estatística significativa entre elas: ganho de +8.0 letras no grupo com o aflibercepte, +7.5 letras com o bevacizumabe e +8.3 letras no ranibizumabe<sup>56</sup>. No entanto, quando a acuidade visual inicial era igual ou pior a 20/50 na tabela de Snellen, o aflibercepte demonstrou resultados visuais superiores: ganho médio de +18.9 letras em comparação a +11.8 letras para o bevacizumabe e +14.2 letras para o ranibizumabe ( $p < 0,001$  para aflibercepte versus bevacizumabe,  $p = 0,003$  para aflibercepte versus ranibizumabe e  $p = 0,21$  para ranibizumabe versus bevacizumabe)<sup>56</sup>. O aflibercepte e o ranibizumabe promoveram maior redução na espessura macular central em comparação ao bevacizumabe. A taxa de efeitos adversos foi semelhante entre os grupos<sup>56</sup>. Ao final de 24 meses, a melhora da acuidade visual foi de +12.8 letras no grupo com o aflibercepte, +10.0 letras com o bevacizumabe e +12.3 letras com o ranibizumabe<sup>57</sup>. Em relação aos pacientes com acuidade visual inicial igual ou pior a 20/50 o aflibercepte permaneceu superior ao grupo tratado com o bevacizumabe (ganho de +18.3 versus +13.3 letras), porém não houve diferença nos resultados visuais quando comparado ao grupo do ranibizumabe (+16.1 letras), após dois anos de seguimento<sup>57</sup>. Entretanto, uma análise post hoc evidenciou uma melhor acuidade visual no grupo tratado com aflibercepte em dois anos, quando comparado aos grupos com ranibizumabe e bevacizumabe<sup>58</sup>. A média de injeções durante os dois anos foi similar entre as três drogas avaliadas (15 injeções de aflibercepte, 16 de bevacizumabe e 15 de ranibizumabe)<sup>57</sup>. A porcentagem de olhos que necessitaram de laser focal para o tratamento de edema persistente foi de 41%, 64%, e 52% para os grupos de aflibercepte, bevacizumabe e ranibizumabe respectivamente ( $P < 0,001$ )<sup>57</sup>. O protocolo T do DRCR.net demonstrou que a terapia anti-VEGF com bevacizumabe, ranibizumabe ou aflibercepte é efetiva no tratamento

do edema macular diabético envolvendo a fóvea<sup>56-57</sup>. Os resultados de dois anos evidenciaram melhora significativa na acuidade visual com os três agentes, sem evidência de efeitos adversos graves<sup>57</sup>. Em pacientes com acuidade visual basal de 20/40 ou melhor, não houve diferença significativa nos ganhos visuais entre os três fármacos. Já entre aqueles com acuidade visual inicial de 20/50 ou pior, o aflibercepte foi superior ao ranibizumabe e ao bevacizumabe no primeiro ano; entretanto, após dois anos, a acuidade visual média do grupo tratado com aflibercepte permaneceu superior apenas ao grupo do bevacizumabe<sup>56-57</sup>.

A endoftalmite é a complicação mais grave associada ao uso de agentes anti-VEGF intravítreos, com taxas de ocorrência entre 0.019% e 0.09% em ensaios clínicos<sup>59</sup>. O uso do iodopovidona tópica é fortemente recomendado para a prevenção da endoftalmite, enquanto o uso de antibióticos tópicos profiláticos não demonstrou redução no risco de infecção ocular<sup>59</sup>. Outros efeitos adversos oculares como aumento persistente da pressão intraocular, desenvolvimento de catarata e descolamento de retina tracional são raros<sup>60</sup>. Entre os efeitos adversos sistêmicos destacam-se, principalmente, os eventos tromboembólicos arteriais, como acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio, porém sem evidência de aumento significativo do risco<sup>60</sup>.

### **3.3.3 Terapia com corticosteroides**

Os corticosteroides promovem a redução da expressão de prostaglandinas, citocinas e fatores de crescimento, como o VEGF. Eles também exibem ação inibitória sobre a leucostase, a adesão e a transmigração de leucócitos<sup>5</sup>. Adicionalmente, atuam no endotélio da membrana basal capilar da retina, limitando a permeabilidade vascular e reduzindo o vazamento para o interstício retiniano<sup>61</sup>. A triancinolona intravítrea (TA), um corticosteroide sintético, é uma opção terapêutica que permanece clinicamente ativa por três meses<sup>62</sup>. A TA reduz a formação de neovascularização inflamatória, regula a expressão de VEGF, diminui a espessura do edema macular e melhora a acuidade visual a curto prazo. No entanto, seu uso é limitado devido à associação com o desenvolvimento de catarata e aumento da pressão intraocular, apesar de seu baixo custo e eficácia<sup>63</sup>.

A dexametasona tem uma potência relativa cinco vezes maior do que a da triancinolona. Além disso, por ser menos lipofílica do que a TA, não se acumula tanto

na malha trabecular e no cristalino. Isso sugere um risco reduzido de hipertensão ocular e progressão da catarata<sup>63</sup>. Doses baixas de corticosteroides têm mostrado efeitos terapêuticos semelhantes às doses mais altas, com menos efeitos adversos e redução na necessidade de injeções, como observado com o implante biodegradável de liberação lenta de 0,7 mg de dexametasona (Ozurdex; Allergan Inc., Irvine, CA, EUA)<sup>64</sup>. O Ozurdex tem uma duração média de ação de 3 a 6 meses e demonstrou eficácia no tratamento de EMD refratário ao anti-VEGF<sup>65-66</sup>. No entanto, o alto custo e o acesso restrito limitam o uso deste medicamento.

O estudo TDMO (Triamcinolone for Diabetic Macular Oedema) foi o primeiro ensaio clínico randomizado a avaliar o uso de corticosteroide intravítreo no tratamento do edema macular diabético refratário<sup>67-68</sup>. 69 olhos de 43 pacientes refratários ao tratamento com laser macular foram incluídos no estudo, e desses 34 receberam 4mg de triancinolona intravítrea (Kenacort 40, Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Australia) enquanto 35 olhos receberam placebo. O desfecho visual primário, definido como ganho  $\geq 5$  letras logMAR em dois anos, foi atingido por 56% dos olhos tratados com triancinolona e em 26% do grupo placebo<sup>67</sup>. Os olhos do grupo da triancinolona também obtiveram um maior ganho médio de letras, +5.7, na acuidade visual e maior redução, média de 59  $\mu$ m, na espessura macular central em comparação aos olhos do grupo placebo<sup>67</sup>. A necessidade de cirurgia de catarata, no entanto, também foi maior no grupo tratado com triancinolona, com 54% dos olhos submetidos a facectomia no grupo da triancinolona e nenhum no grupo placebo. O aumento da pressão intraocular  $\geq 5$  mmHg foi observado em 68% no grupo da triancinolona, comparado com 10% no grupo placebo<sup>67</sup>. Após 2 anos, os pacientes inicialmente alocados no grupo placebo foram elegíveis para receber também a triancinolona intravítrea<sup>68</sup>. Em 5 anos de seguimento, uma melhora de  $\geq 5$  letras foi observada em 42% dos olhos tratados inicialmente com a triancinolona em comparação com 32% dos olhos inicialmente do grupo placebo, sem significância estatística ( $P = 0,4$ ). Em relação a redução da espessura macular central, não houve diferença estatística entre os grupos<sup>68</sup>. O uso precoce da triancinolona não reduziu a necessidade de retratamento entre 3 e 5 anos. Além disso, 55% dos olhos fáticos no grupo tratado inicialmente com triancinolona precisaram de cirurgia de catarata nos dois primeiros anos e 9% foram submetidos à trabeculectomia ao final de 5 anos<sup>68</sup>. Apesar dos resultados obtidos, o Kenacort 40 não foi liberado para uso intraocular, devido a relatos de que o preservativo presente na formulação poderia

causar endoftalmite estéril<sup>69</sup>. Outras preparações livre de preservativos foram, então, desenvolvidas, como a Triescence (Alcon, Fort Worth, Texas, USA) e a Trivaris (Allergan, Irvine, California, USA).

O grupo do DRCR.net promoveu o Protocolo B, ensaio clínico que comparou o laser macular ETDRS modificado com as doses de 1mg e 4 mg da triancinolona livre de preservativos (Trivaris)<sup>26,70</sup>. A média da acuidade visual foi maior no grupo da triancinolona de 4mg em 4 meses, porém ao final de 2 anos, a acuidade visual foi maior no grupo do laser em comparação aos grupos da triancinolona de 1 e 4 mg<sup>26</sup>. Em 3 anos, a probabilidade cumulativa de ser submetido a cirurgia de catarata foi de 83% no grupo da triancinolona 4mg, 46% no grupo da triancinolona 1mg e 31% no grupo do laser macular<sup>70</sup>. Ao final dos 3 anos, o aumento da pressão intraocular >10 mmHg em relação ao basal ocorreu em 31% no grupo da triancinolona 4mg com 5% destes necessitando de trabeculectomia; 17% no grupo da triancinolona 1mg e 3% no grupo do laser macular, sem necessidade de cirurgia de glaucoma nesses dois grupos<sup>70</sup>. Os resultados conflitantes do estudo TDMO e do Protocolo B do DRCR.net podem ser atribuídos por este estudo excluir olhos considerados improváveis de se beneficiarem do tratamento com o laser macular<sup>20</sup>. Em uma análise de subgrupo do Protocolo B, olhos com acuidade visual inicial de 20/200 a 20/320 obtiveram uma melhora de  $\geq 10$  letras, em dois anos, de 77% no grupo da triancinolona 4mg versus 42% no grupo do laser macular<sup>70</sup>. O protocolo I do DRCR.net também comparou a triancinolona Trivaris combinada com laser versus laser isolado versus ranibizumabe associado a laser imediato ou a laser postergado no tratamento do EMD<sup>26</sup>. Este estudo reportou que os resultados visuais foram melhores nos grupos que utilizaram o ranibizumabe comparados ao grupo da triancinolona, exceto nos olhos inicialmente pseudofácicos em que os resultados foram similares. No entanto, o aumento da pressão intraocular foi maior nos olhos tratados com triancinolona<sup>26</sup>.

O estudo PLACID randomizou pacientes com edema macular diabético difuso para receberem implante de dexametasona 0.7mg seguido por fotocoagulação a laser com um mês ou injeções simuladas também seguidas por fotocoagulação por um mês<sup>71</sup>. Não houve diferença significativa na acuidade visual entre os grupos em 12 meses. No entanto, houve uma melhora significativa na acuidade visual inicial até 9 meses em vários períodos no grupo que recebeu o implante de dexametasona<sup>71</sup>. Além disso, análise da área abaixo da curva de acuidade visual demonstrou benefício significativo para os pacientes tratados com o implante de dexametasona



combinado com o laser em comparação com o laser isolado. Em relação aos efeitos colaterais, no grupo que recebeu o implante de dexametasona foi observado o aumento da pressão intraocular  $\geq 10$  mmHg em 15.2% dos olhos, sem necessidade de cirurgia anti-glaucomatosa, e foi realizada cirurgia para extração de catarata em 3.2% dos olhos<sup>71</sup>.

O MEAD foi um estudo clínico de fase III, multicêntrico, randomizado, com o intuito de avaliar a eficácia e segurança do implante de dexametasona no tratamento do edema macular diabético<sup>64</sup>. Os pacientes foram alocados em três grupos: o grupo que recebeu o implante de dexametasona 0.7mg, o grupo que recebeu o implante de dexametasona 0.35mg e o grupo das injeções simuladas. O objetivo primário foi a melhora da acuidade visual inicial após 36 meses<sup>64</sup>. A porcentagem de pacientes que ganharam 15 ou mais letras na acuidade visual foi maior nos grupos tratados com o implante de dexametasona 0.7mg (22%) e 0.35mg (18%) quando comparado ao grupo das injeções simuladas (12%). A redução média da espessura central da retina foi de 132  $\mu$ m no grupo do implante a 0.7mg, 117  $\mu$ m no grupo do implante a 0.35mg contra 50.8  $\mu$ m no grupo das injeções simuladas<sup>64</sup>. Uma análise de subgrupo também foi realizada com pacientes previamente tratados com fotocoagulação a laser ou terapia medicamentosa. Nessa análise, os pacientes receberam implante de dexametasona 0.7mg ou injeções simuladas. A eficácia do implante de dexametasona em pacientes previamente tratados para o edema macular diabético foi semelhante ao do estudo com a população total<sup>64</sup>. A porcentagem de pacientes com ganho de 15 ou mais letras na acuidade visual foi de 22% no grupo do implante de dexametasona e 11% no grupo das injeções simuladas<sup>64</sup>. Com base nos resultados do estudo MEAD, o implante de dexametasona 0.7mg foi aprovado pelo FDA para o tratamento do edema macular diabético<sup>20</sup>.

No protocolo U do DRCR.net, 129 olhos previamente tratados com pelo menos 03 injeções de ranibizumabe nas 20 semanas anteriores ao estudo foram randomizados para receber ranibizumabe isolado ou ranibizumabe combinado com implante intravítreo de dexametasona<sup>13</sup>. O objetivo primário foi analisar a mudança na acuidade visual em 24 semanas. O ganho médio de letras foi similar entre os dois grupos, com +2.7 letras no grupo do ranibizumabe com o implante de dexametasona e +3.0 letras no grupo do anti-VEGF isolado. No entanto, a proporção de olhos que ganharam 15 ou mais letras na acuidade visual foi maior no grupo da terapia

combinada (11%) em relação ao grupo do ranibizumabe isolado (2%). A redução média da espessura central também foi mais significativa no grupo da combinação quando comparado ao grupo do ranibizumabe isolado (110  $\mu\text{m}$  vs. 62  $\mu\text{m}$ ,  $P < 0,001$ )<sup>13</sup>. Por outro lado, 29% dos olhos tratados com a combinação experimentaram um aumento na pressão intraocular ou iniciaram tratamento com colírios anti-hipertensivos comparado com nenhum caso no grupo do ranibizumabe isolado<sup>13</sup>.

O multicêntrico, randomizado, ensaio clínico BEVORDEX (Bevacizumab or Dexamethasone Implants for DME) reportou os resultados da comparação do tratamento do edema macular diabético com o bevacizumabe intravítreo versus o implante de dexametasona 0.7mg (OZURDEX)<sup>72,73</sup>. O estudo incluiu 88 olhos de 61 pacientes não responsivos ou pouco responsivos à terapia prévia com laser macular: 42 olhos receberam injeção intravítrea de bevacizumabe a cada 4 semanas e 46 olhos receberam o implante de dexametasona a cada 16 semanas, no esquema *pro re nata* (PRN)<sup>72-73</sup>. O desfecho visual primário, ganho de pelo menos 10 letras LogMar de visão em um ano, foi atingido em 40% dos olhos tratados com bevacizumabe e 41% dos olhos com o implante de dexametasona<sup>72</sup>. A média de injeções foi de 9 no grupo do bevacizumabe e 3 no grupo do implante de dexametasona. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a mudança na acuidade visual nos pacientes pseudofácicos. Nenhum olho tratado com bevacizumabe perdeu 10 ou mais letras de visão, entretanto isso ocorreu em 11% dos olhos tratados com o implante de dexametasona<sup>72</sup>. Uma progressão de 2 níveis na densidade da catarata foi observada em 4,8% no grupo do bevacizumabe e em 13% no grupo do dexametasona. Aumento da pressão intraocular >25 mmHg ocorreu em 12 olhos, em pelo menos uma visita de seguimento, todos do grupo do implante de dexametasona<sup>72</sup>. Nenhum olho submetido ao bevacizumabe necessitou de medicação anti-glaucomatosa, e no grupo tratado com dexametasona 22% dos olhos foram tratados com colírios hipotensores<sup>72</sup>. Apesar de ocorrer uma redução significativa na espessura macular central no grupo do implante de dexametasona em 01 ano, o bevacizumabe gradualmente atingiu os resultados anatômicos, e em 2 anos não foi verificada diferença significativa entre os grupos<sup>73</sup>. Em dois anos, 45% dos olhos submetidos ao bevacizumabe e 43% dos olhos que receberam o implante de dexametasona mantiveram o ganho >10 letras da visão inicial, enquanto 2% dos tratados com bevacizumabe e 11% dos tratados com o implante de dexametasona perderam  $\geq 10$  letras de visão. Não houve diferença significativa nos ganhos visual

em 2 anos, particularmente nos olhos pseudofácicos<sup>73</sup>. Em relação ao número de injeções no segundo ano, o grupo do bevacizumabe recebeu uma média de 5 comparado com 2 no grupo da dexametasona<sup>73</sup>.

Uma análise post-hoc do BEVORDEX evidenciou que o uso da dexametasona proporcionou uma regressão mais rápida dos exsudatos duros foveais, enquanto no grupo do bevacizumabe esse resultado só foi alcançado por volta dos 24 meses<sup>74</sup>.

### 3.3.4 Terapia combinada

Diversos estudos se propuseram a investigar o resultado da associação entre agentes anti-VEGF e os corticoides intravítreos no tratamento do edema macular diabético.

Riazi-esfahani *et al.* compararam o uso da triancinolona intravítrea associada ao bevacizumabe e verificaram que o efeito na redução da espessura macular no grupo da associação foi transitório e maior apenas nas duas primeiras semanas do estudo, com a acuidade visual final maior no grupo do anti-VEGF isolado ao final de 24 semanas. No entanto, houve menor necessidade de injeções, com significância estatística, no grupo da associação<sup>75</sup>.

O uso de acetato de triancinolona por via supracoroidal em conjunto com o aflibercepte intravítreo foi testado no tratamento do edema macular diabético em comparação com o aflibercepte intravítreo em monoterapia, durante 24 semanas<sup>9</sup>. Não houve diferença estatística na acuidade visual entre os grupos, porém foi observada uma maior redução na espessura central da retina e menor necessidade de injeções no grupo da associação. Nenhum evento adverso grave relacionado ao tratamento foi observado<sup>9</sup>.

Uma avaliação retrospectiva foi realizada por Karatas *et al.* a fim de comparar a eficácia e segurança em curto prazo do ranibizumabe intravítreo isolado versus a combinação do ranibizumabe intravítreo com a triancinolona subtenoniana no tratamento do edema macular diabético em pacientes virgens de tratamento<sup>76</sup>. A espessura macular central obteve uma redução significativamente maior no grupo da combinação após a segunda injeção, de um total de três injeções. Não houve diferença estatísticas em relação a ganhos na acuidade visual. Ambos os

tratamentos proporcionaram melhora funcional e anatômica e podem ser considerados opções de tratamento eficazes para o tratamento do EMD<sup>76</sup>.

Em um estudo intervencional de série de casos, Sohn et al. analisaram os níveis de citocinas inflamatórias e angiogênicas no humor aquoso após 4 semanas da injeção intravítrea de triancinolona ou bevacizumabe no tratamento do edema macular diabético<sup>1</sup>. A espessura foveal e os níveis de IL-6, IP-10, MCP-1, PDGF-AA, VEGF foram significativamente reduzidos no grupo tratado com a triancinolona, e apenas o VEGF foi reduzido no grupo tratado com o bevacizumabe, onde apresentou maior redução<sup>1</sup>.

A combinação de anti-VEGF (aflibercept ou ranibizumabe) com implante de dexametasona no início do tratamento pode promover uma recuperação mais rápida da BCVA, uma remissão mais prolongada do DME e uma modulação mais eficaz das recidivas em comparação com a monoterapia com anti-VEGF. Essa abordagem combinada pode, potencialmente, reduzir a frequência de injeções intravítreas de anti-VEGF. Hernández-Bel et al. compararam os resultados da terapia sequencial com implante de dexametasona (DEX) seguido de aflibercepte em pacientes com DME não tratados anteriormente<sup>77</sup>. No grupo sequencial, o tratamento com aflibercepte foi iniciado 16 semanas após o implante de DEX no grupo sequencial, enquanto o grupo controle recebeu monoterapia com aflibercepte. As diferenças nos ganhos visuais e na diminuição da CMT entre os dois grupos não foram estatisticamente significativas, porém o número de injeções foi significativamente menor no grupo sequencial (6 vs. 9 injeções)<sup>77</sup>.

Ozsaygılı et al. avaliaram os resultados anatômicos e funcionais da combinação de aflibercepte e implante de dexametasona intravítreos em comparação com a monoterapia com aflibercepte intravítreo<sup>11</sup>. A redução média na espessura macular central foi significativamente maior no grupo que recebeu a combinação, enquanto os ganhos médios de letras na acuidade visual não demonstraram diferença significativa. No entanto, na análise de subgrupo, os olhos pseudofácicos do grupo da combinação apresentaram ganhos visuais superiores. Além disso, a combinação de aflibercepte com implante de dexametasona em olhos com biomarcadores inflamatórios proeminentes proporciona uma recuperação funcional mais rápida<sup>11</sup>.

Em pacientes com edema macular diabético refratário à terapia com múltiplas injeções de anti-VEGF isolado, a associação do implante de dexametasona com o

bevacizumabe promoveu maior redução da espessura macular em comparação à monoterapia com bevacizumabe, sem diferença estatisticamente significativa na melhora da acuidade visual após 12 meses<sup>78</sup>.

Quando comparados isoladamente, o implante de dexametasona a cada três meses e as injeções mensais de bevacizumabe durante sete meses, no tratamento do edema macular persistente, os dois grupos apresentaram melhora semelhante na acuidade visual<sup>79</sup>. No entanto, o grupo tratado com o implante de dexametasona alcançou redução estatisticamente superior da espessura macular sem recorrência do edema no período avaliado<sup>79</sup>.

A adição do implante de dexametasona em qualquer período durante as três injeções de carregamento do ranibizumabe resultou em melhora da acuidade visual e evidenciou resultados anatômicos superiores em relação à monoterapia com o ranibizumabe, durante 12 meses de seguimento<sup>80</sup>. Ainda, após um ano, essa associação reduziu a quantidade de cistos foveais e de descolamento de retina neurosensorial significativamente<sup>80</sup>.

O tratamento inicial com um único implante de dexametasona seguido por injeções de bevacizumabe em esquema PRN também mostrou melhores resultados anatômicos, com maior taxa de absorção completa do edema macular e menor necessidade de injeções, em comparação ao esquema PRN com bevacizumabe isolado<sup>81</sup>. Já o uso simultâneo do bevacizumabe intravítreo com o implante de dexametasona obteve maior redução da espessura macular central e melhora da acuidade visual em relação ao baseline, nos primeiros três meses, em comparação ao grupo tratado apenas com bevacizumabe. Além disso, no grupo da associação houve menor necessidade de injeções adicionais<sup>82</sup>.

Pacientes com edema macular diabético persistente a despeito do tratamento prévio com agentes anti-VEGF intravítreos foram submetidos à terapia combinada com corticosteroide intravítreo. Esse ensaio clínico de fase 2, conduzido por Maturi et al., incluiu 129 olhos após o tratamento com pelo menos três injeções de ranibizumabe, seguidas de uma fase de preparação com mais três injeções adicionais. Após essa etapa, os pacientes foram randomizados para receber a combinação como implante intravítreo de dexametasona (700 µg) ou tratamento simulado<sup>13</sup>. Embora a adição da dexametasona tenha promovido uma maior redução da espessura retiniana central, não houve ganho correspondente de acuidade visual

após 24 semanas, e houve maior aumento da pressão intraocular no grupo da combinação<sup>13</sup>.

Limon et al. relataram o efeito precoce do tratamento combinado e simultâneo do bevacizumabe com a dexametasona intravítrea em olhos com edema macular diabético persistente<sup>12</sup>. O grupo da combinação apresentou significativa melhora da acuidade visual, principalmente no primeiro mês, bem como redução da espessura macular central, o que não foi observado no grupo controle, do bevacizumabe isolado. Apesar da necessidade de retratamento ocorrer em 34.2% dos casos, a associação simultânea de dexametasona e bevacizumabe intravítreo é eficaz e pode ser utilizada com segurança no manejo do EMD persistente<sup>12</sup>.

A avaliação de biomarcadores específicos de inflamação retiniana, como os pontos hiperreflexivos intrarretinianos (HRS) e descolamento neuroretiniano subfoveal (SND), após o tratamento intravítreo com esteroide ou com anti-VEGF, revelou que o número médio de HRS diminuiu significativamente após ambos os tratamentos ( $p < 0,0001$ )<sup>83</sup>. O SND desapareceu em 85,7% dos olhos tratados com implante de dexametasona ( $p = 0,014$ ) e em 50% dos olhos tratados com ranibizumabe ( $p = 0,025$ ). Foi observada uma diminuição significativamente maior na CMT nos olhos tratados com dexametasona em comparação com os tratados com ranibizumabe ( $p = 0,032$ ). Apesar disso, a acuidade visual corrigida e a espessura macular central melhoraram em todos os pacientes ( $p < 0,05$ , para ambos os grupos)<sup>83</sup>.

Chen et al. realizaram uma meta-análise com 21 estudos, incluindo 1468 olhos, a fim de avaliar a eficácia e segurança da terapia combinada de anti-VEGF e corticosteroides em comparação com à monoterapia com anti-VEGF no tratamento do edema macular diabético<sup>14</sup>. Nos primeiros três meses, a terapia combinada apresentou uma superioridade funcional e anatômica em relação à monoterapia, alcançando o nível máximo com o aumento do número de injeções de anti-VEGF para 3. No entanto, após seis meses, o efeito da terapia combinada não foi melhor do que a monoterapia, e os efeitos colaterais da terapia combinada foram mais graves<sup>14</sup>.

Outra meta-análise, realizada por Kumar et al., comparou diretamente, em uma meta-análise, a eficácia de duas terapias para o edema macular associado à retinopatia diabética: o uso anti-VEGF com o uso de corticosteroide intravítreo<sup>84</sup>. Ambas as abordagens foram eficazes na melhora da acuidade visual corrigida

(AVC) e na redução da espessura macular central (CMT). Apesar dos corticosteroides proporcionarem melhorias mais imediatas, a terapia com anti-VEGF demonstrou benefícios mais duradouros a longo prazo<sup>84</sup>.

Conforme demonstrado, a combinação de agentes anti-VEGF com corticosteroides no tratamento do edema macular diabético (EMD) mostra-se promissora, tanto para prolongar o intervalo entre as aplicações e reduzir o número de injeções de anti-VEGF, quanto por oferecer uma alternativa terapêutica em casos refratários ou resistentes à monoterapia com anti-VEGF. Recentemente, dois estudos de S. Karimi et al. e F. V. Reis et al. investigaram a combinação de agentes anti-VEGF com corticosteroides intravítreos no tratamento do edema macular diabético refratário à terapia anti-VEGF isolada, avaliando tanto os resultados anatômicos quanto os funcionais em curto prazo.

Karimi et al. realizaram uma série de casos intervencionistas comparando a associação de bevacizumabe e dexametasona intravítreas versus a monoterapia com o bevacizumabe<sup>85</sup>. Chegaram à conclusão que a adição do corticoide intravítreo ao esquema padrão com bevacizumabe pode melhorar os resultados visuais e estruturais sem aumentar o risco de efeitos colaterais, como a elevação da PIO. Eles observaram também que pacientes com descolamento neurosensorial subfoveal têm mais probabilidade de resposta favorável à corticoterapia intravítrea, enquanto a presença de membrana epirretinina foi associada a uma resposta terapêutica ruim e a tração vitreomacular correlacionou-se com piores resultados visuais no grupo submetido à terapia combinada<sup>85</sup>.

F. V. Reis et al., por sua vez, promoveram um estudo prospectivo durante 24 semanas, envolvendo 10 olhos de 10 pacientes, e a terapia consistiu na administração intravítrea combinada de dexametasona e bevacizumabe em esquema "pro re nata" (PRN) caso a espessura central macular fosse maior que 300  $\mu\text{m}$ <sup>86</sup>. A combinação das drogas em regime PRN esteve associada a efeitos adversos relacionados ao uso de corticosteroides, como o aumento da IOP e o uso de colírios antiglaucomatosos foi necessário em 50% dos pacientes. No entanto, houve uma redução significativa na espessura do subcampo central e a melhor acuidade visual corrigida permaneceu estável ou melhorou em metade dos pacientes<sup>86</sup>.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Ensaio clínico de fase 2, randomizado, realizado entre agosto de 2023 e dezembro de 2024.

### 4.2 LOCAL DO ESTUDO

Os pacientes foram selecionados no ambulatório de oftalmologia de uma clínica privada, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, após a realização de exame oftalmológico completo. Clínica Oftalmológica Zona Sul (OZS).

### 4.3 PARTICIPANTES

#### 4.3.1 Amostra de participantes

Foram incluídos 16 olhos de 16 indivíduos diabéticos com edema macular diabético (DME), divididos em dois grupos randomizados por meio de alocação sequencial 1:1. No primeiro grupo, foi utilizado o anti-VEGF aflibercepte (Eylea®, Bayer™, EUA). No segundo grupo, foi utilizado o aflibercepte associado ao fosfato sódico de dexametasona (DSP).

#### 4.3.2 Critérios de Inclusão

- ❖ Idade igual ou superior a 18 anos;
- ❖ Diagnóstico de diabetes mellitus (DM);
- ❖ Presença de edema macular diabético (EMD) clinicamente significativo em um ou ambos os olhos, de acordo com as diretrizes do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS);
- ❖ Melhor acuidade visual corrigida (CDVA) entre 20/400 e 20/40;
- ❖ Espessura macular central (CMT)  $\geq 300$   $\mu\text{m}$ , medida por tomografia de coerência óptica de domínio espectral.



### 4.3.3 Critérios de exclusão

- ❖ Qualquer tratamento prévio para EMD nos últimos 4 meses;
- ❖ Fotocoagulação panretiniana (PRP) nos últimos 4 meses;
- ❖ Qualquer cirurgia oftalmológica realizada nos últimos 4 meses;
- ❖ Histórico de vitrectomia via pars plana (VVPP);
- ❖ Diagnóstico de glaucoma de ângulo aberto ou pressão intraocular elevada induzida por corticosteroides, com necessidade de tratamento ocular antiglaucomatoso ou anti-hipertensivo;
- ❖ Pressão intraocular  $\geq 21$  mmHg;
- ❖ Histórico de alergia a qualquer produto utilizado no procedimento;
- ❖ Presença de descolamento de retina tracional.

### 4.4 INTERVENÇÃO CIRÚRGICA

Durante a consulta de triagem, foi realizada avaliação oftalmológica completa, incluindo acuidade visual corrigida (BCVA), biomicroscopia com lâmpada de fenda, tonometria de aplanção, biomicroscopia de fundo de olho, retinografia e tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT, Heidelberg, Alemanha). A espessura macular central (CMT) foi obtida por meio de sete varreduras horizontais (área de  $30^\circ \times 5^\circ$ ), centradas na fóvea, com 1.536 varreduras por linha, em intervalos de 240  $\mu\text{m}$ . A seringa de insulina utilizada foi de 0,5 mL, com agulha de 0,3 mm  $\times$  8 mm (BD SafetyGlide™, BD™, EUA). O procedimento foi realizado sob anestesia tópica com duas gotas de colírio de proximetacaína (Anestalcon™, Alcon™, Brasil). Antes do procedimento, foi feita antissepsia da pele com clorexidina tópica e da conjuntiva com povidona tópica a 5%. Foram utilizados campo cirúrgico estéril descartável e blefaróstato estéril. Após o procedimento, foram instiladas duas gotas de colírio de moxifloxacino (Vigamox™, Alcon™, Brasil).

Inicialmente, no primeiro grupo, foi injetado 0,05 mL (2 mg) de aflibercepte; no segundo grupo, 0,05 mL (2 mg) de aflibercepte, e em outra seringa foi aplicado 0,01 mL (0,04 mg) de fosfato sódico de dexametasona. Novas injeções idênticas foram realizadas aos 30 e 60 dias. Nas visitas subsequentes — aos 1, 3, 7, 30, 60 e 90 dias — foram realizadas avaliações de BCVA, biomicroscopia com lâmpada de fenda, tonometria de aplanção, biomicroscopia de fundo de olho e SD-OCT

(Heidelberg, Alemanha). O exame de hemoglobina glicada foi solicitado na triagem e aos 30, 60 e 90 dias após a primeira injeção intravítrea.

#### 4.5 TAMANHO DO ESTUDO

Um tamanho de amostra de 7 indivíduos por grupo foi calculado assumindo-se que o estudo teria poder estatístico superior a 90% e probabilidade de erro do tipo I inferior a 5% (bicaudal), para detectar uma diferença de 120  $\mu\text{m}$  na espessura macular central (CMT), com desvio padrão de 60  $\mu\text{m}$  e razão de alocação de 1:1 entre os grupos. No entanto, para compensar possíveis perdas durante o acompanhamento, foram incluídos 16 participantes no total.

#### 4.6 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Os dados foram sumarizados por meio de estatística descritiva. O teste de normalidade de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a distribuição dos dados contínuos. Médias e desvios padrão (DP) foram empregados para variáveis com distribuição normal, enquanto medianas e intervalos interquartis (IQR) foram utilizados para variáveis com distribuição não normal.

As diferenças entre intervenções em variáveis contínuas pareadas e com distribuição não normal foram analisadas por meio do teste de Wilcoxon. Variáveis categóricas foram comparadas utilizando-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher–Freeman–Halton, conforme apropriado.

As análises estatísticas foram realizadas nos softwares SPSS, versão 21 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA), e/ou Epi Info, versão 5.5.8 (CDC, EUA). Os valores de p foram bicaudais, e a significância estatística foi fixada em 0,05.

#### 4.7 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

A realização da pesquisa obedeceu aos preceitos éticos da Resolução nº 466/12 e/ou nº 510/16 do Conselho Nacional de Saúde, sendo conduzida de acordo com os princípios éticos enunciados na Declaração de Helsinque (World Medical Association, 2004). Todos os voluntários foram devidamente orientados sobre o estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A). Os pacientes permaneceram em acompanhamento no ambulatório de oftalmologia conforme a rotina do serviço.

Os equipamentos utilizados para a realização dos exames e procedimentos cirúrgicos foram disponibilizados e cedidos pela Universidade Federal de Pernambuco. O orçamento foi integralmente custeado pelo pesquisador responsável. Este estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), sob o número RBR-7468j4q, e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE 66066122.8.0000.5208).

## 5 RESULTADOS

Foram incluídos 16 indivíduos com edema macular diabético, alocados aleatoriamente em dois grupos, com 8 participantes cada. Os grupos foram tratados com injeções intravítreas do anti-VEGF aflibercepte associado ou não ao DSP, e acompanhados por um período de 90 dias.

Todos os participantes compareceram a todas as visitas programadas nos dias 0, 3, 7, 30, 60 e 90 após a primeira injeção intravítrea. As características qualitativas e quantitativas pré-injeção de cada grupo estão descritas, respectivamente, nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Características qualitativas de cada grupo antes da intervenção

Característica	Aflibercepte + DSP	Aflibercepte	p
	(n=8)	(n=8)	
Olho direito	4/8	5/8	.500 <sup>a</sup>
Sexo	5/8	6/8	.500 <sup>a</sup>
Dislipidemia	5/8	5/8	.696 <sup>a</sup>
Hipertensão arterial	8/8	7/8	.500 <sup>a</sup>
Coronariopatias	2/8	2/8	.715 <sup>a</sup>
História de antivegf intravítreo	7/8	6/8	.500 <sup>a</sup>
História de fotocoagulação retiniana	2/8	1/8	.500 <sup>a</sup>
Cirurgia de catarata	2/8	2/8	.715 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Teste exato de Fisher

DSP = fosfato sódico de dexametasona

Tabela 2 – Características quantitativas de cada grupo antes da intervenção

Característica	Aflibercepte + DSP		Aflibercepte		p
	Média	DP	Média	DP	
Tempo do diagnóstico da diabetes melito (anos)	13	5.8	13.8	9.8	.855 <sup>a</sup>
Hemoglobina glicada (%)	7.41	1.3	8.16	0.7	.188 <sup>a</sup>
Espessura macular no OCT <sup>c</sup> (micrômetro)	444	86	394	96	.293 <sup>a</sup>
	Mediana	IQR	Mediana	IQR	
Idade (anos)	62	5	63.5	8	.792 <sup>b</sup>
Acuidade visual corrigida para distância (LogMAR)	.64	.46	.48	.07	.234 <sup>b</sup>
Pressão intraocular (mmHg)	17	2	16	3	.591 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Teste T de *Student* para amostras independentes; <sup>b</sup> Teste Mann Whitney; <sup>c</sup> OCT = tomografia de coerência óptica; DP = Desvio-padrão; IQR = Intervalo interquartil; DSP = fosfato sódico de dexametasona

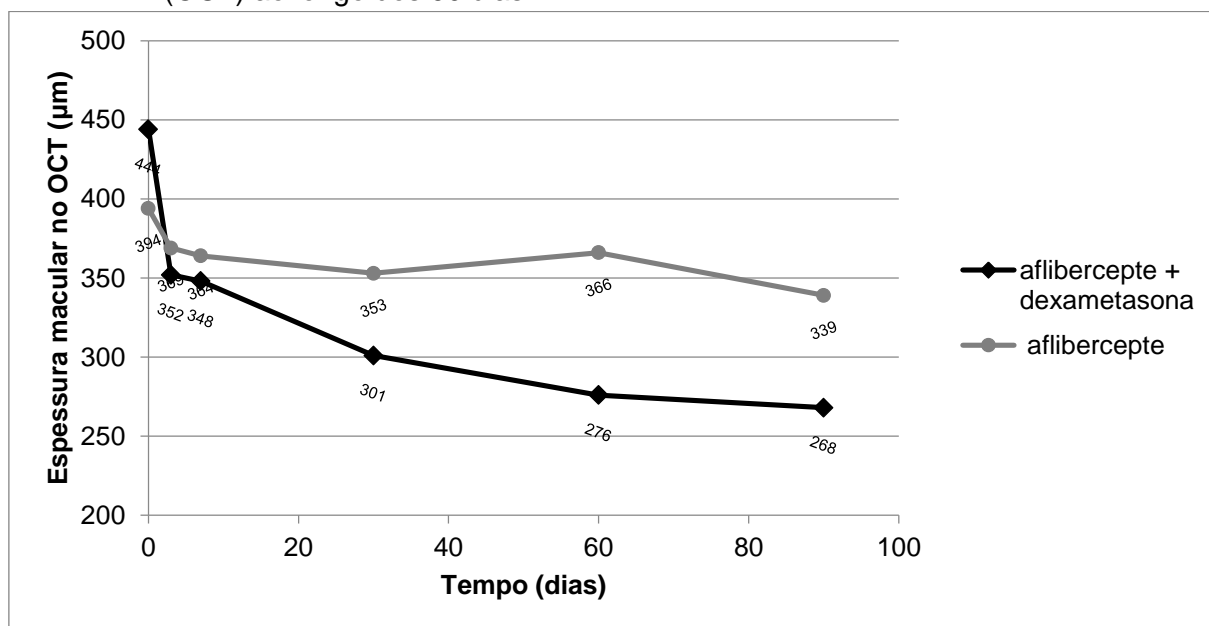
A média (DP) da diferença na CMT (Tabela 3 e Figura 1) medida pelo OCT entre a pré-injeção e o nonagésimo dia pós-injeção no grupo aflibercepte + DSP foi de 176 (129)  $\mu$ m, e no grupo aflibercepte foi de 54 (49)  $\mu$ m ( $p = 0,034$ ).

Tabela 3 – Variação da espessura macular central na tomografia de coerência óptica no grupo aflibercepte + fosfato sódico de dexametasona e no grupo aflibercepte

Período de variação na OCT <sup>a</sup>	Aflibercepte + DSP			Aflibercepte			p1	p2
	Média (%)	Média ( $\mu$ m)	DP ( $\mu$ m)	Média (%)	Média ( $\mu$ m)	DP ( $\mu$ m)		
0 e 3 <sup>o</sup> dia	29%	92	63	6%	25	37	.043 <sup>b</sup>	.021 <sup>b</sup>
0 e 7 <sup>o</sup> dia	30%	96	30	8%	30	46	.013 <sup>c</sup>	.029 <sup>b</sup>
0 e 30 <sup>o</sup> dia	51%	143	93	12%	41	49	.013 <sup>c</sup>	.016 <sup>b</sup>
0 e 60 <sup>o</sup> dia	73%	167	126	9%	29	43	.033 <sup>b</sup>	.017 <sup>b</sup>
0 e 90 <sup>o</sup> dia	79%	176	129	15%	54	49	.045 <sup>b</sup>	.034 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> OCT = tomografia de coerência óptica; <sup>b</sup> Teste T de *Student* para amostras independentes; <sup>c</sup> Teste Mann Whitney; DSP = fosfato sódico de dexametasona; DP = Desvio-padrão ;p1 = significância estatística para as proporções; p2 = significância estatística para os valores absolutos

Figura 1 – Média da espessura macular central ( $\mu\text{m}$ ) na tomografia de coerência óptica (OCT) ao longo dos 90 dias.



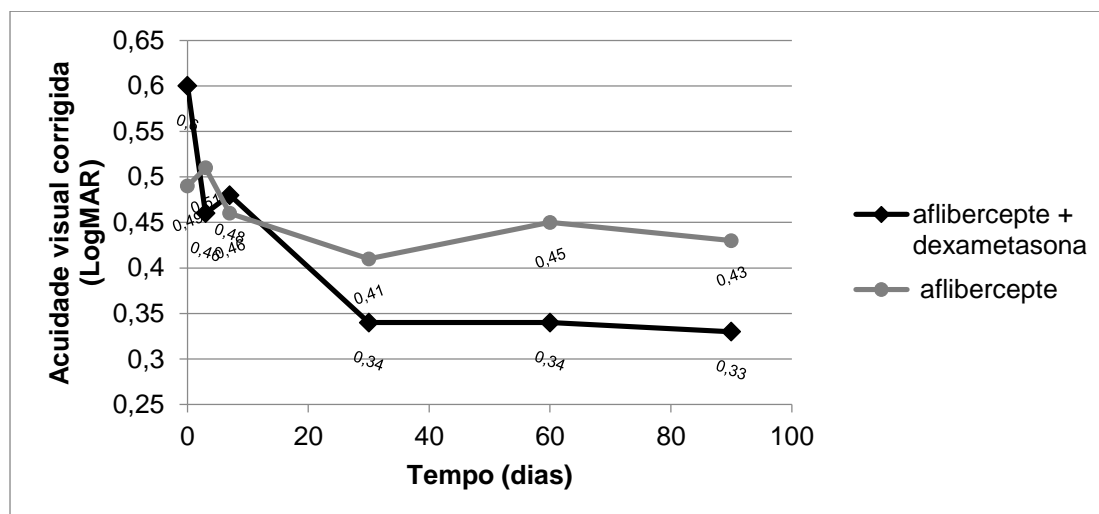
A mediana (IQR) da diferença na CDVA (Tabela 4 e Figura 2) medida em LogMAR entre a pré-injeção e o nonagésimo dia pós-injeção no grupo aflibercepte + DSP foi de 0.31 (0.16) LogMAR, e no grupo aflibercepte foi de -0.06 (0.13) LogMAR ( $p = 0,020$ ).

Tabela 4 – Variação da acuidade visual corrigida para distância no grupo aflibercepte + fosfato sódico de dexametasona e no grupo aflibercepte

Período de variação da CDVA <sup>a</sup>	Aflibercepte + DSP		Aflibercepte		p
	Mediana (LogMAR)	IQR (LogMAR)	Mediana (LogMAR)	IQR (LogMAR)	
0 e 3 <sup>o</sup> dia	0.00	0.14	0.00	0.21	.032 <sup>b</sup>
0 e 7 <sup>o</sup> dia	0.00	0.14	0.01	0.14	.105 <sup>b</sup>
0 e 30 <sup>o</sup> dia	0.24	0.23	0.00	0.05	.032 <sup>c</sup>
0 e 60 <sup>o</sup> dia	0.30	0.10	-0.06	0.13	.013 <sup>b</sup>
0 e 90 <sup>o</sup> dia	0.31	0.16	-0.06	0.13	.020 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> CDVA = acuidade visual corrigida para distância; <sup>b</sup> Teste Mann Whitney; <sup>c</sup> Teste T de *Student* para amostras independentes; IQR = Intervalo interquartil; DSP = fosfato sódico de dexametasona

Figura 2 – Média de acuidade visual corrigida para distância (LogMAR) ao longo dos 90 dias.



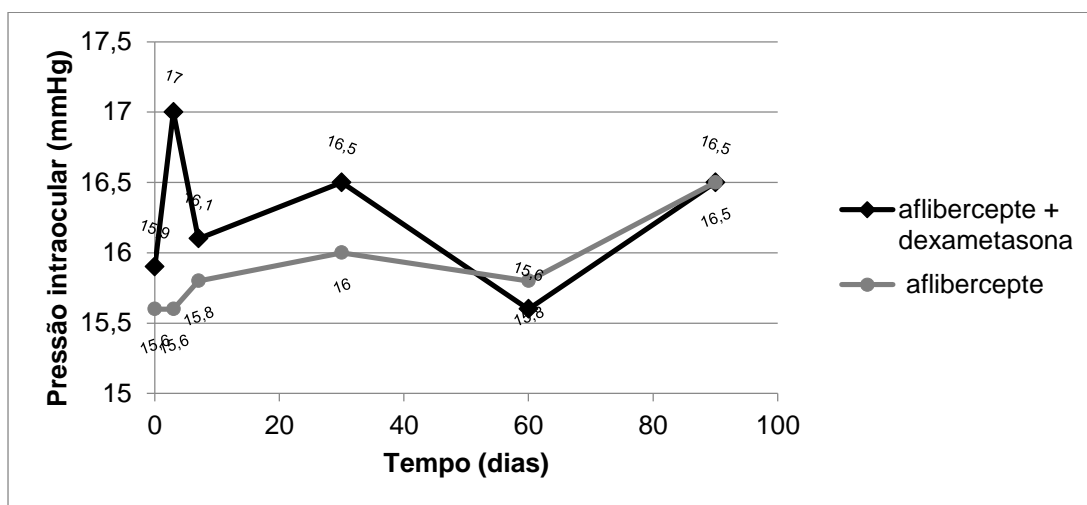
A média (DP) da diferença na IOP (Tabela 5 e Figura 3) entre a medida pré-injeção e o nonagésimo dia pós-injeção no grupo aflibercepte + DSP foi de  $-0.6$  (2) mmHg e no grupo aflibercepte foi de  $-0.9$  (3.2) mmHg ( $p = 0,855$ ).

Tabela 5 – Variação da pressão intraocular no grupo aflibercepte + fosfato sódico de dexametasona e no grupo aflibercepte

Período de variação da IOP	Aflibercepte + DSP		Aflibercepte		p
	Média (mmHg)	DP (mmHg)	Média (mmHg)	DP (mmHg)	
0 e 3º dia	-1.1	4.2	0.0	2.7	.532 <sup>b</sup>
0 e 7º dia	-0.3	3.0	-0.1	2.8	.932 <sup>b</sup>
0 e 30º dia	-0.6	3.1	-0.4	2.6	.863 <sup>b</sup>
0 e 60º dia	0.3	2.1	-0.1	2.0	.719 <sup>b</sup>
0 e 90º dia	-0.6	2.0	-0.9	3.2	.855 <sup>b</sup>

<sup>b</sup> Teste T de *Student* para amostras independentes; IOP = pressão intraocular; DSP = fosfato sódico de dexametasona; DP = Desvio-padrão

Figura 3 – Média da pressão intraocular (mmHg) ao longo dos 90 dias.



A IOP não apresentou alterações significativas em nenhum dos dois grupos. Nenhum dos olhos de ambos os grupos registrou aumento acima de 5 mmHg da IOP entre a pré-intervenção imediata, o três, sete e 90 dias após a primeira injeção intravítrea. Não houve casos de endoftalmite, uveíte, hemorragia vítrea, ruptura ou descolamento de retina em nenhum dos grupos. Nenhum efeito adverso sistêmico foi reportado.



## 6 DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo publicado a avaliar o uso intravítreo do aflibercepte em associação com a solução de fosfato sódico de dexametasona no tratamento do edema macular diabético. Os resultados mostraram uma melhor acuidade visual e uma redução da espessura macular central no OCT durante os 90 dias após a primeira injeção intravítrea, quando comparado ao uso do aflibercepte intravítreo isolado.

Ao avaliar a média da diferença da CMT no OCT entre a pré-injeção e o nonagésimo dia pós-injeção verificamos que a redução foi maior no grupo aflibercepte + DSP quando comparado ao grupo do aflibercepte isolado. Esses resultados foram superiores aos obtidos no estudo de Lin et al., que compararam o aflibercepte associado a um implante intravítreo de 0.7mg de dexametasona de liberação lenta<sup>10</sup>. Nesta análise, 50 olhos foram incluídos no grupo controle e receberam injeções intravítreas mensais de aflibercepte, e 52 olhos receberam as injeções mensais de aflibercepte associada ao implante de dexametasona. Os indivíduos foram avaliados durante 6 meses após a primeira injeção de aflibercepte e os resultados mostram que houve uma redução significativa na CMT final em relação ao baseline em ambos os grupos<sup>10</sup>.

Ozsaygılı também avaliou, em um ensaio retrospectivo e intervencionista, 82 olhos de 82 pacientes durante um ano<sup>11</sup>. 43 olhos receberam aflibercepte 2mg intravítreo isolado por 3 meses com protocolo PRN após esse período, e 39 olhos receberam as injeções de aflibercepte PRN combinadas ao implante intravítreo de dexametasona de liberação lenta no início do tratamento. Ele demonstrou uma redução significativamente maior na CMT no grupo da combinação, em consonância com o nosso estudo, após o primeiro mês e que persistiu até os 09 meses ( $p < 0,001$ ), em comparação ao grupo do aflibercepte isolado<sup>11</sup>.

Em um estudo prospectivo não-randomizado, Limon e colaboradores avaliaram 65 olhos, durante até 3 meses desde a visita inicial, comparando um grupo tratado com implante intravítreo de dexametasona de liberação lenta associado ao bevacizumabe intravítreo versus um grupo controle tratado apenas com o bevacizumabe intravítreo em pacientes com DME persistente<sup>12</sup>. Nesta análise de Limon et al., o grupo combinado apresentou uma redução média da CMT entre o baseline e o terceiro mês de 142.25  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,05$ ), e a espessura no baseline que era

de  $432.42 \pm 113.6 \mu\text{m}$  diminuiu para  $279.22 \pm 106.32 \mu\text{m}$  já no primeiro mês. No grupo controle, a redução média da CMT entre o baseline e o terceiro mês foi de apenas  $17.30 \mu\text{m}$  ( $p > 0,05$ )<sup>12</sup>.

Na avaliação de Lin et al<sup>10</sup>, a redução mais marcante na CMT no grupo da associação ocorreu no primeiro mês do ensaio clínico, o que foi corroborado também nos estudos de Ozsaygılı et al<sup>11</sup> e Limon et al.<sup>12</sup>. No nosso ensaio, a redução da CMT no grupo da associação também foi mais relevante no primeiro mês da avaliação e continuou decaindo até o final do estudo, com uma média de redução de  $143 (93) \mu\text{m}$  entre a medida pré-injeção e o trigésimo dia pós-injeção, e de  $176 (129) \mu\text{m}$  entre a medida pré-injeção e o nonagésimo dia pós-injeção.

Em 2023 foi publicado um estudo que analisou o efeito da DSP intravítrea em associação com bevacizumabe no tratamento do DME refratário. Karimi e colaboradores realizaram uma série de casos intervencionista prospectiva com 81 olhos de 81 pacientes, os quais foram divididos em dois grupos: 40 olhos receberam a combinação de bevacizumabe  $1.25\text{mg}$  intravítreo com a DSP  $8\text{mg}/2\text{mL}$  intravítrea e 41 olhos receberam apenas o bevacizumabe<sup>85</sup>. Os pacientes foram avaliados no baseline e um mês após a terceira injeção, e os resultados referentes à redução da CMT foram corroborados no nosso estudo. Naquela série de casos intervencionista a média da redução na CMT foi maior no grupo da combinação comparado ao grupo do bevacizumabe isolado ( $109.88 \pm 156.25 \mu\text{m}$  vs.  $43 \pm 113.7 \mu\text{m}$ ,  $p = 0,03$ )<sup>85</sup>.

Em relação a CDVA, esta foi significativamente maior no grupo aflibercepte + DSP, entre a pré-injeção e o nonagésimo dia após a primeira injeção, do que no grupo do aflibercepte isolado. Esses resultados foram mais promissores do que aqueles obtidos no estudo de Lin et al. no qual a CDVA melhorou em ambos os grupos, porém sem diferença estatística entre eles<sup>10</sup>. Ao analisar mensalmente os ganhos na CDVA, é possível observar que houve uma melhora significativamente maior no grupo da associação entre 30 e 60 dias, porém com 90 dias esses resultados se equipararam entre os grupos<sup>10</sup>.

Nos resultados de Ozsaygılı e colaboradores, a CDVA também exibiu uma melhora significativa em ambos os grupos comparado ao baseline<sup>11</sup>. Um achado interessante foi que nos primeiros meses a CDVA foi significativamente maior no grupo da combinação, como também observado no nosso estudo, porém após seis meses a AV atingiu valores similares ao grupo do aflibercepte isolado<sup>11</sup>.

Limon et al observaram que no grupo combinado, a CDVA era de  $44 \pm 19$  letras (ETDRS) no baseline, aumentando para  $59 \pm 18$  letras no primeiro mês ( $p < 0,05$ ),  $57 \pm 19$  letras no segundo mês ( $p < 0,05$ ) e  $55 \pm 18$  letras no terceiro mês ( $p < 0,05$ )<sup>12</sup>. No grupo controle, a média de letras ETDRS pré-injeção era de  $43 \pm 19$  letras e não apresentou melhora significativa, com  $44 \pm 18$  letras no terceiro mês<sup>12</sup>. O nosso ensaio demonstrou melhor CDVA no grupo tratado com a combinação de aflibercepte e DSP, corroborando os achados de Limon, especialmente ao evidenciar maiores ganhos visuais nas primeiras semanas do estudo<sup>12</sup>.

Em concordância com nosso estudo, na análise de Karimi et al. o grupo da combinação apresentou melhora da CDVA ( $0.13 \pm 0.23$  logMAR,  $P = 0,001$ ) quando comparado com o grupo do bevacizumabe isolado ( $0.01 \pm 0.17$  logMAR,  $P = 0,805$ ), o qual não apresentou melhora estatística<sup>85</sup>. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ( $P = 0,008$ )<sup>85</sup>.

A diferença na IOP entre a medida pré-injeção e o nonagésimo dia pós-injeção entre os grupos não foi significativa em nosso estudo. A IOP também não mudou significativamente entre os grupos na série de casos analisados por Karimi e colaboradores. Em média, a IOP reduziu  $0.65 \pm 2.65$  mmHg no grupo tratado com a terapia combinada e aumentou  $0.46 \pm 2.05$  no grupo tratado com o bevacizumabe isolado ( $p = 0,028$ )<sup>85</sup>.

É necessário pontuar algumas limitações do nosso estudo. O tamanho reduzido da amostra e o curto período de acompanhamento podem ter comprometido os dados da análise em relação a manutenção da CDVA e da redução da CMT a longo prazo. Além disso, essas limitações podem ter dificultado a observação do desenvolvimento de catarata em médio e longo prazos. Como os pacientes foram acompanhados até 30 dias após a última injeção intravítrea, não foi possível avaliar de forma conclusiva a diferença entre os grupos quanto à necessidade de retratamento.

Os resultados deste estudo sugerem que a adição de fosfato sódico de dexametasona ao regime de aflibercepte intravítreo melhora os resultados visuais e estruturais, nos primeiros três meses de tratamento, em pacientes com edema macular diabético, sem aumento do risco de endoftalmite, elevação da IOP ou inflamação intraocular. Estudos mais longos e com maior número de indivíduos são necessários para ratificar as observações apresentadas.

## 7 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que:

- ❖ No grupo da combinação, houve redução significativa na CMT entre a pré-intervenção imediata e 90 dias após a primeira injeção intravítrea (176 micras) em comparação com a monoterapia (54 micras);
- ❖ No grupo da combinação, houve melhora significativa na CDVA entre a pré-intervenção imediata e 90 dias após a primeira injeção intravítrea (0.31 logMAR) em comparação com a monoterapia (-0.06 logMAR);
- ❖ Nenhum indivíduo apresentou aumento acima de 5 mmHg da IOP entre a pré-intervenção imediata, 3, 7 e 90 dias após a primeira injeção intravítrea;
- ❖ No grupo da combinação, houve redução significativa na CMT entre a pré-intervenção imediata, 3 e 7 dias após a primeira injeção intravítrea (92 e 96 micras, respectivamente) em comparação com a monoterapia (25 e 30 micras, respectivamente).

## REFERÊNCIAS

1. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic macular oedema. *Lancet*. 2010 Jul 24;376(9735):124–36.
2. Whitcup SM, Cidlowski JA, Csaky KG, Ambati J. Pharmacology of corticosteroids for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(1):1–12.
3. Daruich A, Matet A, Moulin A, Kowalczyk L, Nicolas M, Sellam A, et al. Mechanisms of macular edema: beyond the surface. *Prog Retin Eye Res*. 2018 Mar;63:20–68.
4. Urias EA, Urias GA, Monickaraj F, McGuire P, Das A. Novel therapeutic targets in diabetic macular edema: beyond VEGF. *Vision Res*. 2017 Oct;139:221–7.
5. Zhang X, Wang N, Schachat AP, Bao S, Gillies MC. Glucocorticoids: structure, signaling and molecular mechanisms in the treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Mol Med*. 2014 Mar;14(3):376–84.
6. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available from: <https://diabetesatlas.org/>.
7. Leasher JL, Bourne RRA, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo K, et al. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: a meta-analysis from 1990 to 2010. *Diabetes Care*. 2016 Aug 11;39(9):1643–9.
8. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556–64.
9. Barakat MR, Wykoff CC, Gonzalez V, Hu A, Marcus D, Zavaleta E, et al. Suprachoroidal CLS-TA plus intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: a randomized, double-masked, parallel-design, controlled study. *Ophthalmol Retina*. 2021 Jan;5(1):60–70.
10. Lin TC, Chen YH, Lin CL, Chen YC, Wu WC, Tsai CC. Therapeutic effect of simultaneous intravitreal dexamethasone and aflibercept on diabetic macular edema. *Acta Diabetol*. 2022;59(4):501–8.

11. Ozsaygılı C, Bayram N. Does dexamethasone implant combination with aflibercept monotherapy affect one-year outcomes in treatment-naïve diabetic macular edema with inflammatory biomarkers? *Int Ophthalmol*. 2024;44(1):51.
12. Limon U. Early effect of simultaneous intravitreal dexamethasone and bevacizumab combination treatment in patients with persistent diabetic macular edema. *J Fr Ophthalmol*. 2021;44(6):849–54.
13. Maturi RK, Glassman AR, Liu D, Beck RW, Bhavsar AR, Bressler NM, et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Effect of adding dexamethasone to continued ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema: a DRCR Network phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(1):29–38.
14. Chen C, Wang Z, Yan W, Lan Y, Yan X, Li T, et al. Anti-VEGF combined with ocular corticosteroids therapy versus anti-VEGF monotherapy for diabetic macular edema focusing on drugs injection times and confounding factors of pseudophakic eyes: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2023;196:106904.
15. Cheng Z, Liu X. Comparing the efficacy of glucocorticoids and anti-VEGF in treating diabetic macular edema: systematic review and comprehensive analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1342530.
16. Fonseca ALA, Panetta H, Nascimento MA, Lira RPC, Arieta CEL. Effect of intravitreal dexamethasone solution on the reduction of macular thickness in pseudophakic diabetic patients in a public hospital in Brazil: a randomized clinical trial. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1523–31.
17. Henriques J, Pessoa B, Figueira J, Nascimento J, Coelho J, Ferreira A, et al. Retinopatia Diabética - Orientações Clínicas 2023. *Rev Soc Port Oftalmol*. 2023;47:1–82.
18. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2020;127(1):P66–145.
19. 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.
20. Gabrielle PH, Mehta H, Barthelmes D, Daien V, Nguyen V, Gillies MC, et al. From randomised controlled trials to real-world data: clinical evidence to guide

management of diabetic macular oedema. *Prog Retin Eye Res.* 2023;97:101219.

21. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and Risk of Diabetic Retinopathy When Age at Diagnosis Is 30 or More Years. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(4):527–32.
22. Klein BEK, Knudtson MD, Tsai MY, Klein R. The relation of markers of inflammation and endothelial dysfunction to the prevalence and progression of diabetic retinopathy: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(9):1175–82.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Portal Retinopatia Diabética [Internet]. 2021 [cited 2025 Oct 16]. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20211220\\_portal\\_retinopatia\\_diabetica.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20211220_portal_retinopatia_diabetica.pdf)
24. 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.
25. Bressler NM, Edwards AR, Chalam KV, Glassman AR, Beck RW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2008;115(9):1447–49.
26. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1064–77.e35.
27. Stefánsson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy: a theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001;79(5):435–40.
28. Vujosevic S, Martini D, Longhin E, Convento E, Cavarzeran F, Midena E. Subthreshold micropulse laser in diabetic macular edema: a review. *Surv Ophthalmol.* 2020;65(5):627–39.
29. Scholz P, Altay L, Fauser S. A review of subthreshold micropulse laser for treatment of macular disorders. *Adv Ther.* 2017;34(7):1528–55.

30. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, Beck RW, Callanan DG, 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.
31. Jorge EC, Jorge EN, Botelho M, Farat JG, Virgili G, El Dib R. Monotherapy laser photocoagulation for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD010859.
32. Fong DS, Segal PP, Myers F, Ferris FL, Hubbard LD, Davis MD. Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. ETDRS report 23. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(7):873–7.
33. Evans JR, Michelessi M, Virgili G. Laser photocoagulation for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD002286.
34. Lewis H, Schachat AP, Haimann MH, Haller JA, Quinlan P, von Fricken MA, et al. Choroidal neovascularization after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1990;97(4):503–10; discussion 510–11.
35. 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.
36. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2146–51.
37. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, et al. Long-term outcomes of bevacizumab for DME (BOLT study): 24-month data. *Ophthalmology*. 2012;119(5):1004–9.
38. Jhaveri CD, Glassman AR, Ferris FL, Liu D, Maguire MG, Allen JB, et al. Aflibercept monotherapy or bevacizumab first for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2022;387(8):692–703.
39. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, Channa R, Sepah YJ, Sophie R, 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.
40. Do DV, Sepah YJ, Boyer D, Callanan D, Gallemore R, Bennett M, et al. Month-6 primary outcomes of the READ-3 study (Ranibizumab for Edema of the



- mAcula in Diabetes-Protocol 3 with high dose). *Eye (Lond)*. 2015;29(12):1538–44.
41. Sepah YJ, Liu H, Bittencourt M, Do DV, Nguyen QD; READ-3 Study Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: 24-month outcomes of the READ-3 study. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(6):787–92.
  42. 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.
  43. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Lucentis for diabetic macular edema. Silver Spring (MD): FDA; 2012 Aug 10.
  44. Ishibashi T, Li X, Koh A, Lai TYY, Lee FL, Lee WK, et al. The REVEAL study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy in Asian patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1402–15.
  45. Bressler SB, Glassman AR, Almukhtar T, Bressler NM, Ferris FL, Googe JM, et al. Five-year outcomes of ranibizumab with prompt or deferred laser versus laser or triamcinolone plus deferred ranibizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2016;164:57–68.
  46. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, et al. The DA VINCI study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1819–26.
  47. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, et al. One-year outcomes of the da Vinci study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1658–65.
  48. 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.
  49. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376–85.
  50. Wykoff CC, Le RT, Khurana RN, Brown DM, Ou WC, Wang R, et al. Outcomes with as-needed aflibercept and macular laser following the phase III VISTA DME trial: ENDURANCE 12-month extension study. *Am J Ophthalmol*. 2017;173:56–63.

51. Wykoff CC, Ou WC, Khurana RN, Brown DM, Lloyd Clark W, Boyer DS, et al. Long-term outcomes with as-needed aflibercept in diabetic macular oedema: 2-year outcomes of the ENDURANCE extension study. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(5):631–6.
52. Brown DM, Boyer DS, Do DV, Wykoff CC, Sakamoto T, Win P, et al. Intravitreal aflibercept 8 mg in diabetic macular oedema (PHOTON): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2024;403(10432):1153–63.
53. Sahni J, Patel SS, Dugel PU, Khanani AM, Jhaveri CD, Wykoff CC, et al. Simultaneous inhibition of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor-A with faricimab in diabetic macular edema: BOULEVARD phase 2 randomized trial. *Ophthalmology*. 2019;126(8):1155–70.
54. Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, Basu K, Eichenbaum DA, Haskova Z, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet*. 2022;399(10326):741–55.
55. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first bispecific antibody for eye disease. Silver Spring (MD): FDA; 2022 Jan 28.
56. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193–203.
57. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351–9.
58. Jampol LM, Glassman AR, Bressler NM, Wells JA, Ayala AR; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Anti-vascular endothelial growth factor comparative effectiveness trial for diabetic macular edema: additional efficacy post hoc analyses of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(12):1395–403.

59. Lau PE, Jenkins KS, Layton CJ. Current evidence for the prevention of endophthalmitis in anti-VEGF intravitreal injections. *J Ophthalmol.* 2018;2018:8567912.
60. Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye (Lond).* 2013;27(7):787–94.
61. Zhang X, Bao S, Lai D, Rapkins RW, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits breakdown of the blood-retinal barrier through differential regulation of VEGF-A and its receptors in early diabetic rat retinas. *Diabetes.* 2008;57(4):1026–33.
62. Mason JO, Somaiya MD, Singh RJ. Intravitreal concentration and clearance of triamcinolone acetonide in nonvitrectomized human eyes. *Retina (Phila Pa).* 2004;24(6):900–4.
63. Schwartz SG, Scott IU, Stewart MW, Flynn HW. Update on corticosteroids for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1723–30.
64. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, 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.* 2014;121(10):1904–14.
65. 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.
66. Matonti F, Pommier S, Meyer F, Hajjar C, Merite PY, Parrat E, et al. Long-term efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant for the treatment of diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol.* 2016;26(5):454–9.
67. Gillies MC, Sutter FKP, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2006;113(9):1533–8.
68. Gillies MC, Simpson JM, Gaston C, Hunt G, Ali H, Zhu M, et al. Five-year results of a randomized trial with open-label extension of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009;116(11):2182–7.

69. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intraocular injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(1):57–61.
70. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Five-year outcomes after randomized trials comparing laser, triamcinolone, and observation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(5):892–900.
71. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, et al.; Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):725–31.
72. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, et al.; BEVORDEX Study Group. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus dexamethasone implant for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2473–81.
73. Gillies MC, Lim LL, Campain A, et al. Two-year results of the BEVORDEX study: bevacizumab versus dexamethasone implant for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1399–401.
74. Fraser-Bell S, Lim LL, Campain A, Mehta H, Aroney C, Bryant J, Gillies MC; BEVORDEX Study Group. Macular hard exudates in diabetic macular edema: a randomized controlled trial comparing intravitreal bevacizumab and dexamethasone implant. *Ophthalmology*. 2016;123(9):1874–80.
75. Riazi-Esfahani M, Riazi-Esfahani H, Ahmadraji A, Karkhaneh R, Mahmoudi A, Roohipoor R, et al. Intravitreal bevacizumab alone or combined with 1 mg triamcinolone in diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Int Ophthalmol*. 2018;38(2):585–98.
76. Karataş G, Bulut M, Kalaycı D, Özertürk Y. Comparison of intravitreal ranibizumab and combined subtenon triamcinolone acetonide injection in diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2020;40(8):2109–17.
77. Hernández-Bel L, García-Layana A, Ortega-Esteves I, Salom D, Fernández-Cid A, et al. Sequential therapy with dexamethasone intravitreal implant followed by aflibercept versus aflibercept monotherapy in treatment-naïve diabetic macular edema. *Ophthalmic Res*. 2020;63(6):797–805.
78. Maturi RK, Bleau L, Saunders J, Mubasher M, Stewart MW. A 12-month, single-masked, randomized controlled study of eyes with persistent diabetic macular

- edema after multiple anti-VEGF injections to assess the efficacy of the dexamethasone-delayed delivery system as an adjunct to bevacizumab compared with continued bevacizumab monotherapy. *Retina (Phila Pa)*. 2015;35(8):1604–14.
79. Shah SU, Harless A, Bleau L, Maturi RK. Prospective randomized subject-masked study of intravitreal bevacizumab monotherapy versus dexamethasone implant monotherapy in diabetic macular edema. *Retina (Phila Pa)*. 2016;36(10):1986–96.
  80. Kaya M, Koçak N, Ozturk T, Bolluk V, Ayhan Z, Kaynak S. Intravitreal ranibizumab and dexamethasone implant injections as primary treatment of diabetic macular edema: simultaneously double protocol. *Eye (Lond)*. 2021;35(3):777–85.
  81. Park DG, Ryu G, Sagong M. Comparison of dexamethasone implant followed by bevacizumab versus bevacizumab monotherapy for diabetic macular edema. *J Retina*. 2019;4(2):84–92.
  82. Lee YJ, Kang KD. Short-term results of intravitreal dexamethasone implant combined with bevacizumab versus intravitreal bevacizumab for treatment-naïve diabetic macular edema. *J Korean Ophthalmol Soc*. 2020;61(12):1485–92.
  83. Vujosevic S, Torresin T, Bini S, Convento E, Pilotto E, Parrozzani R, et al. Imaging retinal inflammatory biomarkers after intravitreal steroid and anti-VEGF treatment in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(5):464–71.
  84. Kumar A, Kumar A, Kumar J, Bai G, Jeewnani R, Dembra M, et al. Comparative efficacy of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents and corticosteroids in managing diabetic retinopathy-associated diabetic macular edema: a meta-analysis and comprehensive systematic review. *Cureus*. 2024;16(1):e51910.
  85. Karimi S, Karrabi N, Hassanpour K, Amirabadi A, Daneshvar K, Nouri H, et al. The additive effect of intravitreal dexamethasone combined with bevacizumab in refractory diabetic macular edema. *J Fr Ophthalmol*. 2023;46(9):1019–29.
  86. Veiga Reis F, Dalgalarondo P, da Silva Tavares Neto JE, Wendeborn Rodrigues M, Scott IU, Jorge R. Combined intravitreal dexamethasone and bevacizumab injection for the treatment of persistent diabetic macular edema (DexaBe study): a phase I clinical study. *Int J Retina Vitre*. 2023;9(1):13.

## APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

### UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS ÁREA DE CIRURGIA

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **Tratamento do edema macular diabético com injeção intravítrea de agente anti-VEGF associado ou não a solução de dexametasona 4 mg/mL, ensaio clínico randomizado**, que está sob a responsabilidade do pesquisador Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira, da Universidade Federal de Pernambuco, cujo endereço é Rua Irma Maria David, 200 apt. 1302, Recife-PE, CEP 52061070, Telefone para contato: +55(81)999760274 (inclusive ligações a cobrar) – E-mail: rodrigo.pclira@ufpe.br

Também participam desta pesquisa a pesquisadora: Valesca Castro Neri  
Telefones para contato:

(11) 9999-4647 e está sob a orientação de Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira  
Telefone: 55(81)999760274 (inclusive ligações a cobrar) – E-mail: rodrigo.pclira@ufpe.br

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

O (a) senhor (a) estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

#### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

##### **Justificativa e objetivos:**

Você está sendo convidado para participar dessa pesquisa por ter sido

diagnosticado com inchaço na retina devido a diabetes. Sua participação na pesquisa é muito importante para ampliação do conhecimento a respeito dessa doença que comumente pode levar a perda visual grave em pacientes diabéticos. Essa doença é tratada na maioria dos casos com a injeção no olho de uma medicação chamada anti-VEGF (Aflibercepte) ou com uma medicação chamada corticoide, porém há poucos estudos que avaliam o tratamento simultâneo com essas duas medicações. Com esse estudo, mais conhecimentos a respeito da forma do tratamento dessa doença serão adquiridos, o que pode contribuir para que os pacientes com essa doença alcancem um melhor resultado visual.

Dessa forma, o objetivo principal desta pesquisa é avaliar o tratamento do inchaço na retina devido a diabetes com medicamentos anti-VEGF associados ou não a um medicamento corticoide chamado dexametasona.

### **Procedimentos:**

Se você aceitar a participar do estudo, você passará por consultas com um médico. Caso você tenha indicação de tratamento para o inchaço na retina devido a diabetes você receberá injeções, ao menos em um dos olhos, de medicações para tratar essa doença, sob anestesia tópica (colírio anestésico). Serão aplicadas 3 doses com intervalo de 30 dias entre cada dose. Um dos olhos receberá apenas o medicamento anti-VEGF ou o medicamento anti-VEGF associado ao medicamento corticoide. Caso seja comprovado um melhor resultado do tratamento com a associação anti-VEGF + corticoide, haverá a garantia do tratamento pós-estudo para quem não recebeu o corticoide. Essa pesquisa tem previsão de término em dezembro de 2024. Porém, você será avaliado seis vezes pelos pesquisadores desse estudo, num intervalo de 90 dias. Cada avaliação durará cerca de 30 minutos. Os voluntários serão submetidos a quatro coletas de sangue para dosagem da hemoglobina glicada (na triagem e 30, 60 e 90 dias após a injeção no olho). A coleta será realizada por uma enfermeira na clínica oftalmológica zona sul e não necessitará de jejum. Durante a consulta de triagem, avaliação oftalmológica completa, incluindo acuidade visual corrigida (BCVA), biomicroscopia com lâmpada de fenda, tonometria de aplanção, biomicroscopia de fundo de olho, retinografia e SD-OCT serão realizados. Nas visitas subsequentes, em um, três, sete, 30, 60 e 90 dias será realizada análise via BCVA, biomicroscopia com lâmpada de fenda, tonometria de aplanção, biomicroscopia de fundo e SD- OCT.

Ao longo de todo o período da pesquisa e mesmo após o término da mesma, você continuará sendo acompanhado e assistido de forma integral no Ambulatório de Oftalmologia da Clínica Oftalmológica Zona Sul.

**Desconfortos e riscos:**

Injeções no olho foram associadas com infecção e inflamação ocular, catarata, aumento da pressão intraocular e descolamento de retina. Para minimizar esses riscos serão utilizadas técnicas apropriadas para evitar para injeção no olho. Além disso, os voluntários serão monitorados após a injeção para possibilitar o tratamento precoce, caso ocorra um desses eventos adverso. Punção venosa para realização do exame de hemoglobina glicada na triagem e 30, 60 e 90 dias após a injeção no olho podem causar hematomas no local da flebotomia. Para minimizar esses riscos serão utilizadas técnicas apropriadas para punção venosa. Todas as informações serão organizadas de forma segura e os pesquisadores comprometem-se a manter sigilo com relação aos dados obtidos, não revelando sob hipótese alguma a sua identidade e dos demais participantes da pesquisa.

**Benefícios:**

Como benefício direto para os voluntários, poderá ocorrer um melhor resultado do tratamento do inchaço na retina devido a diabetes no olho que recebeu a associação do anti -VEGF (aflibercepte) com o corticóide Dexametasona. Como benefícios indiretos serão asseguradas, independente da disponibilidade de agenda regular do ambulatório de oftalmologia, consultas médicas oftalmológicas, realização de exames oftalmológicos e acompanhamento clínico adequado no ambulatório de oftalmologia. Como benefício para sociedade poderá haver um incremento no conhecimento técnico a respeito do tema em estudo.

**Acompanhamento e assistência:**

Você tem o direito a assistência integral e gratuita devido a danos diretos e indiretos, imediatos e tardios, pelo tempo que for necessário. O seu acompanhamento ocorrerá habitualmente dentro do Ambulatório de Oftalmologia da Clínica Oftalmológica Zona Sul, mesmo após o fim da pesquisa.

Esclarecemos que os participantes dessa pesquisa têm plena liberdade de se recusar a participar do estudo e que esta decisão não acarretará penalização por



parte dos pesquisadores. Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (questionários e exames), ficarão armazenados em arquivo impresso e em computador pessoal, sob a responsabilidade do Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira, da Universidade Federal de Pernambuco, cujo endereço é Rua Irma Maria David, 200 apt. 1302, Recife-PE, CEP 52061070, Telefone para contato: +55(81)999760274 (inclusive ligações a cobrar) – E-mail: rodrigo.pclira@ufpe.br, pelo período de mínimo 5 anos após o término da pesquisa.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, o (a) senhor (a) poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br).**

---

(assinatura do pesquisador)

## APÊNDICE B – CARTA DE ANUÊNCIA



CLINICA OFTALMOLÓGICA ZONA SUL

### CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins, que aceitaremos o pesquisador **Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira**, a desenvolver o seu projeto de pesquisa **Tratamento do edema macular diabético com injeção intravítrea de agente anti-VEGF associado ou não a solução de dexametasona 4 mg/mL, ensaio clínico randomizado**, que está sob a coordenação/orientação do próprio Prof. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira cujo objetivo é **avaliar o tratamento do edema macular diabético com agentes anti-VEGF associados ou não a solução**

Esta autorização está condicionada ao cumprimento do (a) pesquisador (a) aos requisitos das Resoluções do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, comprometendo-se utilizar os dados pessoais dos participantes da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

Antes de iniciar a coleta de dados o/a pesquisador/a deverá apresentar a esta Instituição o Parecer Consubstanciado devidamente aprovado, emitido por Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, credenciado ao Sistema CEP/CONEP.

Recife, 08 de Dezembro de 2022.

---

Alexandre Paashaus da Costa Pinto Diretor Médico CRM 11434 PE - RQE 2337

---

Av. Antônio de Goes, 275 – Recife-PE – Fone +55-81-2102.0999

## APÊNDICE C – TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE

### CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **Tratamento do edema macular diabético com injeção intravítrea de agente anti-VEGF associado ou não a solução de dexametasona 4 mg/mL, ensaio clínico randomizado**, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento e tratamento.

Local e data \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Impressão  
digital  
(opcional)

**Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):**

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura: