

REUNIÃO ANUAL INTERNOS OFTALMOLOGIA

13 | 14 Julho 2013
MELIÁ RIA HOTEL
Aveiro

# Retinopatia Diabética
## *Guidelines*


**Manuel Falcão**
**Dra. Petra Gouveia**
**Dr. Vitor Rosas**

SÃO JOÃO HOSPITAL

U.PORTO
FMUP FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DO PORTO

***Departamento***
***de Órgãos dos Sentidos***
***Director: Prof. F. Falcão-Reis***

# Epidemiologia

## Retinopatia diabética

- **Principal causa de cegueira na população activa dos países desenvolvidos[1]**
- **Nos EUA verificam-se anualmente 8000 novos casos de cegueira provocados por Diabetes**
- **Em Portugal a retinopatia diabética é a complicação mais frequente da Diabetes[2]**

[1]Javitt JC, Aiello LP, Chiang Y, Ferris FL, Canner JK, Greenfield S. Preventative eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government. Implications for health care reform. Diabetes Care. 1994;17:909–917.
[2]Amostra ECOS 2010; Departamento de Epidemiologia Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA)

# Epidemiologia

## Retinopatia diabética

- 90 – 95% dos diabéticos são do tipo 2[1,2]
- A retinopatia diabética proliferativa é mais comum nos diabéticos tipo 1
- O desenvolvimento de retinopatia diabética está directamente relacionada com a duração da doença:
  - Diabéticos tipo 1
    - 5 anos após diagnóstico DM: 25% têm RD
    - 10 anos após diagnóstico DM: 60% têm RD
    - 15 anos após diagnóstico DM: 80% têm RD
  - Diabéticos tipo 2
    - Podem ter RD desde o diagnóstico de DM

[1]Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. Ophthalmology 1984; 91:1-9.
[2]Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. Diabetes Care 2006; 29:1300-6.

# Rastreio

| *Tipo de Diabetes* | **Recomendação para 1ª observação** | **Follow up recomendado** |
|---|---|---|
| Tipo 1 | 3 – 5 anos após o diagnóstico[1] | Anual[1] |
| Tipo 2 | No ano de diagnóstico[2,3] | Anual[2,3] |
| Anterior à gravidez (tipo 1 ou 2) | Previamente à concepção **E** precocemente no 1º trimestre[4-6] | Sem RD ou RD mínima a moderada: cada 3-12 meses<br>RDNP grave ou RDP +/ - EM : cada 1-3 meses[4-6] |

**RD, retinopatia diabética**
**RDNP, retinopatia diabética não proliferativa**
**RDP, retinopatia diabética proliferativa**
**EM, edema macular**

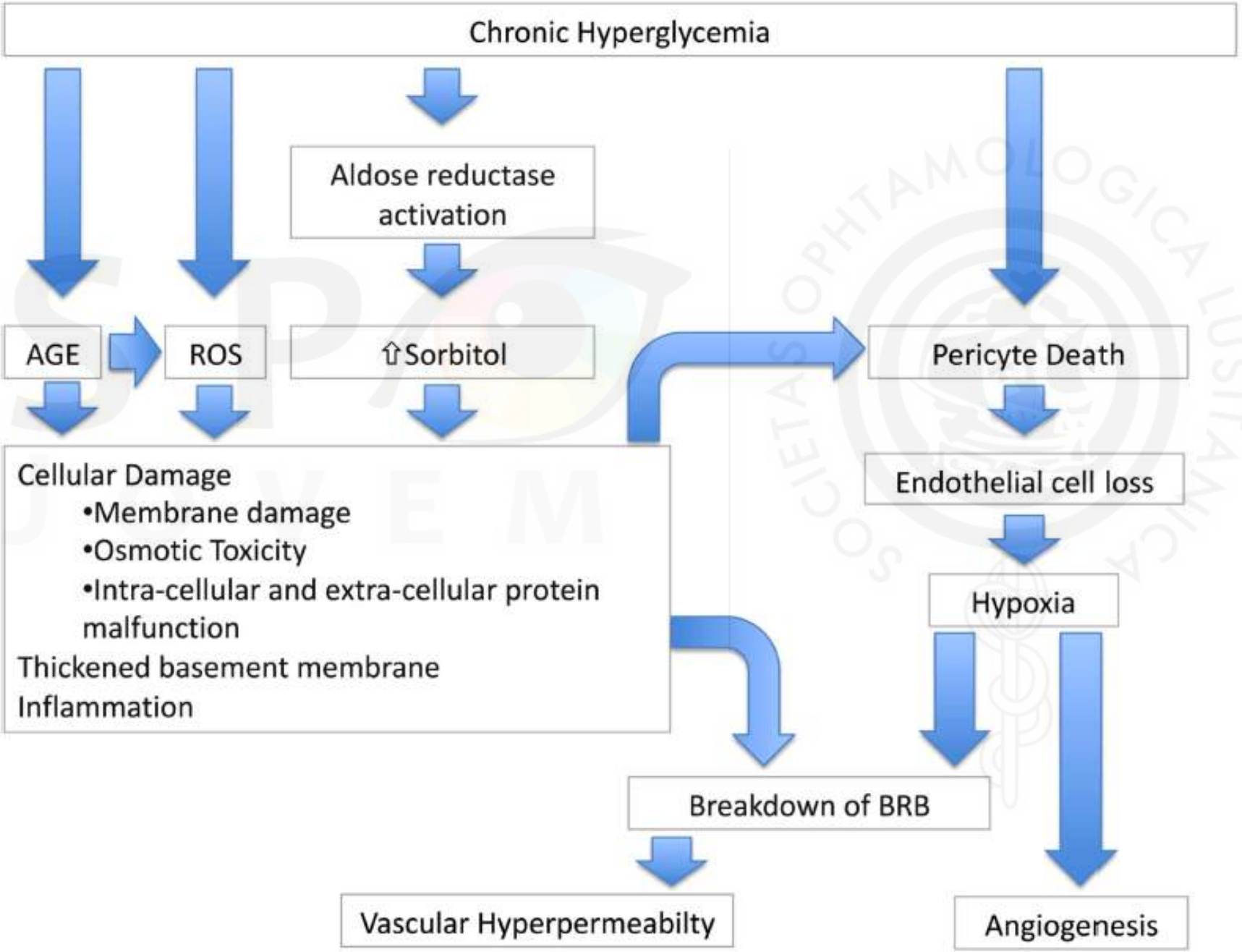

[1]Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiolic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1984; 102:520-6.
[2]Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiolic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1984; 102:527-32.
[3]The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. Diabet Med 2007;24:137-44.
[4]Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. Diabetes Care 1990;134:204-13.
[5]Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. Diabetes Care 1995;18:631-7.
[6]Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. Diabetes Care 2000;23:1084-91.

# Retinopatia diabética

**Fisiopatologia**

**Encerramento de capilares retinianos**

- **Diminuição da Perfusão**
  - **Isquemia**
    - **Morte Celular**
    - **Proliferação**
  - **Quebra da barreira hematorretiniana interna**
    - **edema**


Chronic Hyperglycemia
Aldose reductase activation
AGE
ROS
⇧Sorbitol
Pericyte Death
Cellular Damage
•Membrane damage
•Osmotic Toxicity
•Intra-cellular and extra-cellular protein malfunction
Thickened basement membrane
Inflammation
Endothelial cell loss
Hypoxia
Breakdown of BRB
Vascular Hyperpermeabilty
Angiogenesis

# Retinopatia diabética

**Doença progressiva**

**Passa por diferentes fases**

- **Retinopatia diabética não proliferativa**
  - **Leve**
  - **Moderada**
  - **Grave**
- **Retinopatia diabética proliferativa**

- **Edema Macular**

# Primeira observação

## História Clínica

- Duração de Diabetes
- Controlo glicémico (HbA1c)
- Medicação habitual
- Antecedentes pessoais (HTA, dislipdemia, patologia renal, obesidade, gravidez)
- Antecedentes oculares (traumatismos, injecções intra-vítreas, cirurgias e outros tratamentos nomeadamente laser ou cirurgia refractiva)

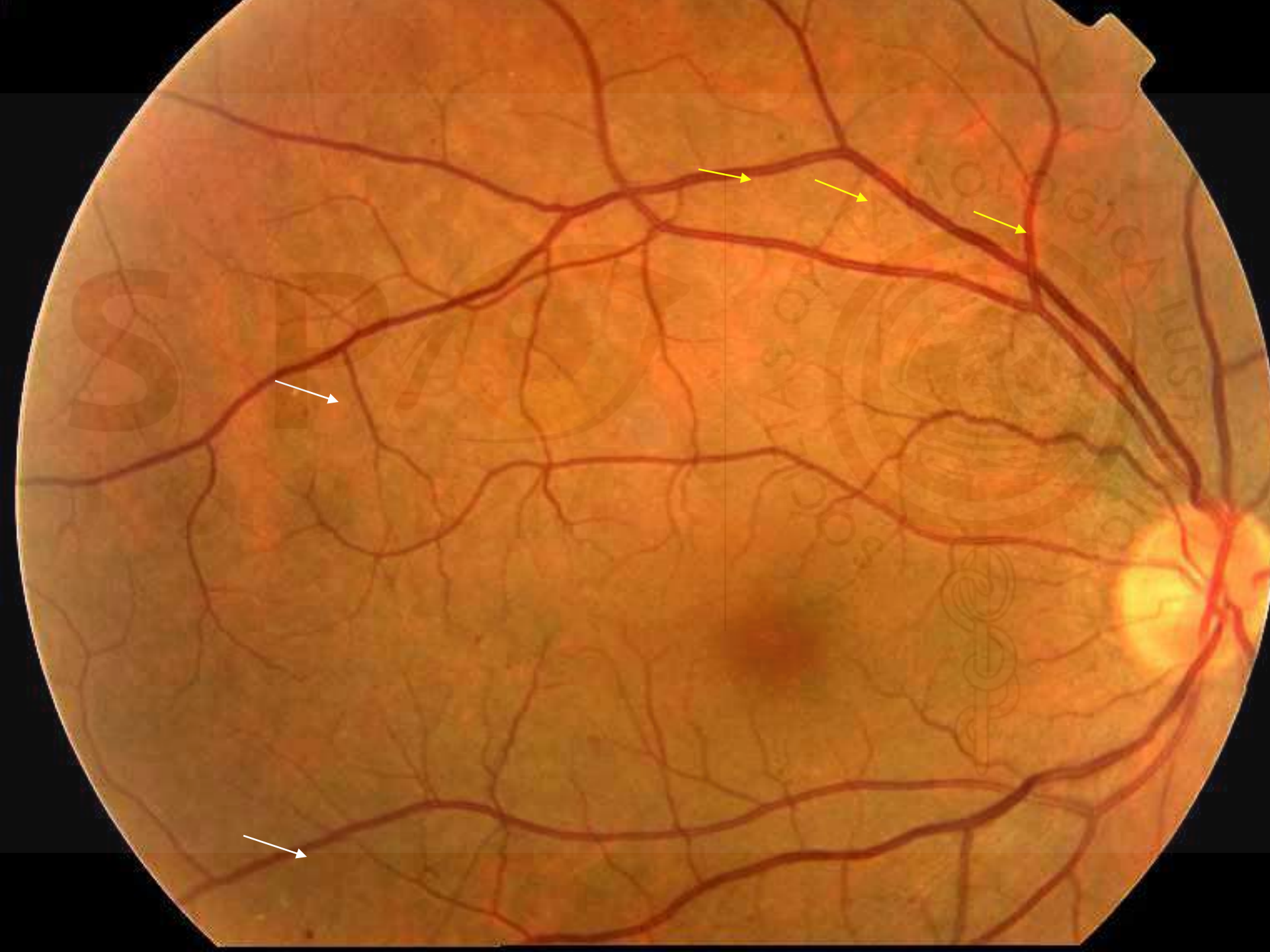
# Primeira observação

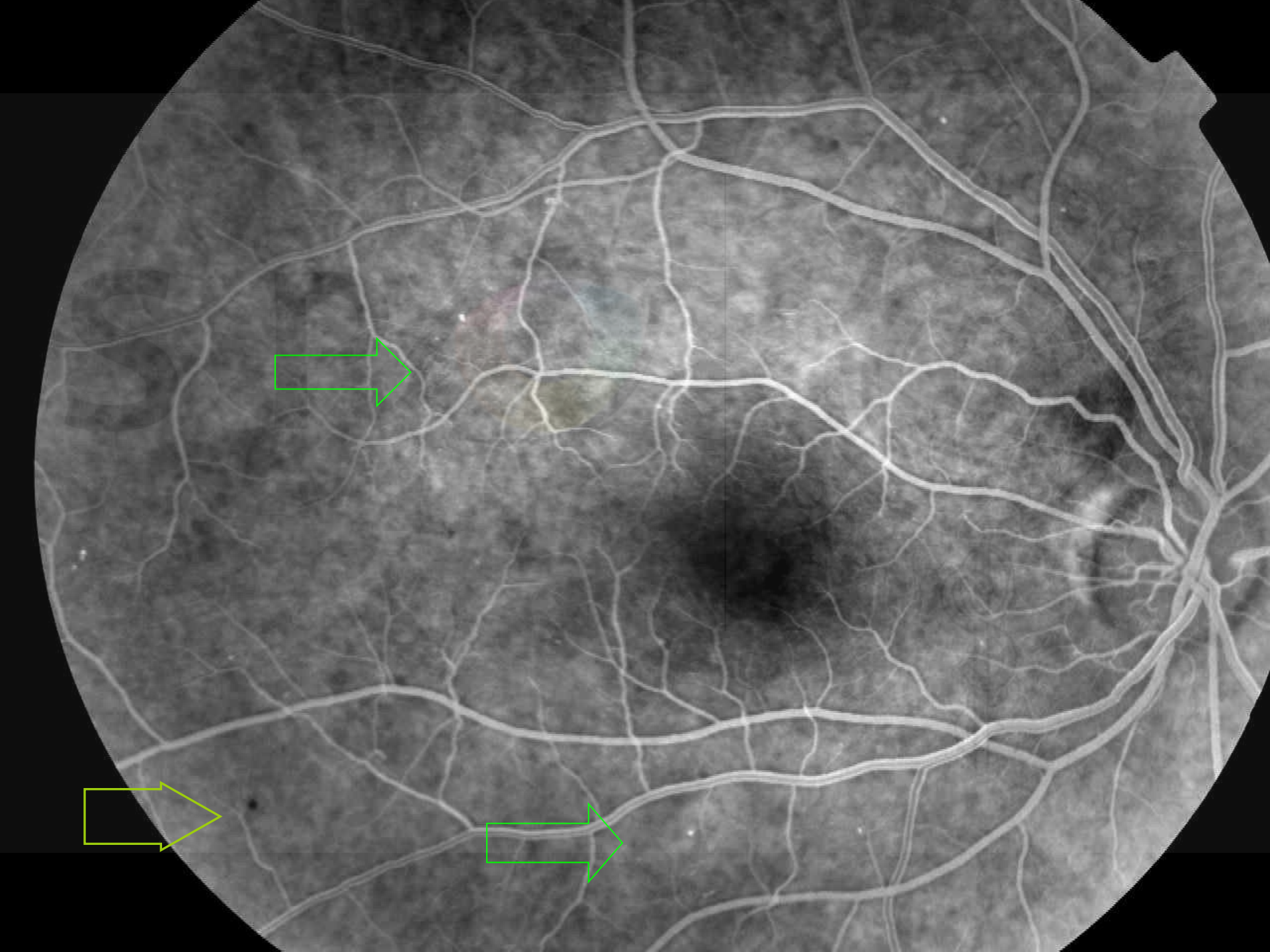
## Exame ocular

- Acuidade visual
- Biomicroscopia (pesquisar neovascularização da íris)
- Pressão intra-ocular
- Gonioscopia, quando indicada
- Fundoscopia
- Exames complementares de diagnóstico
  - Retinografia
  - Angiografia
  - OCT
  - Ecografia

# RDNP Mínima

- **Microaneurismas**





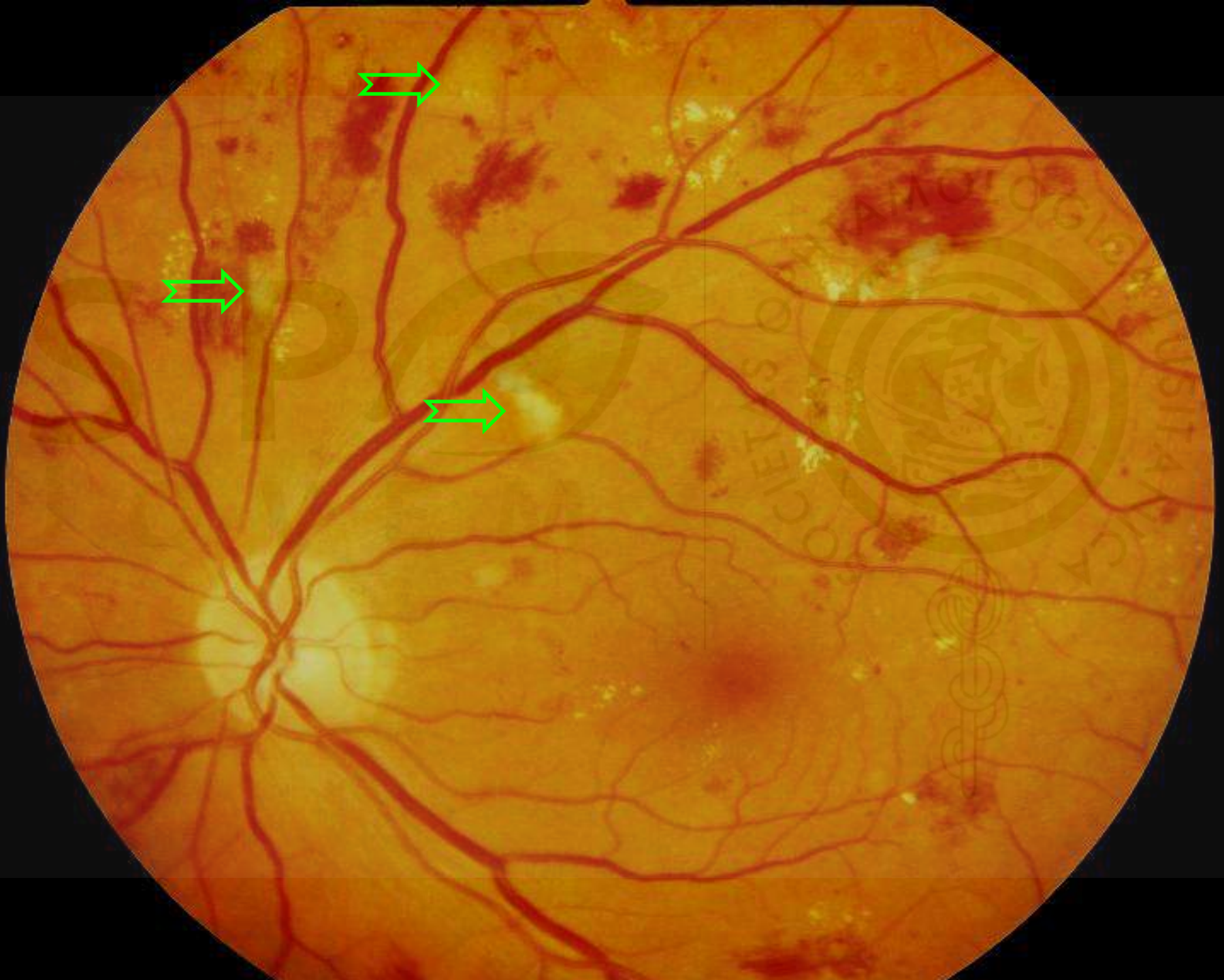
# RDNP Moderada

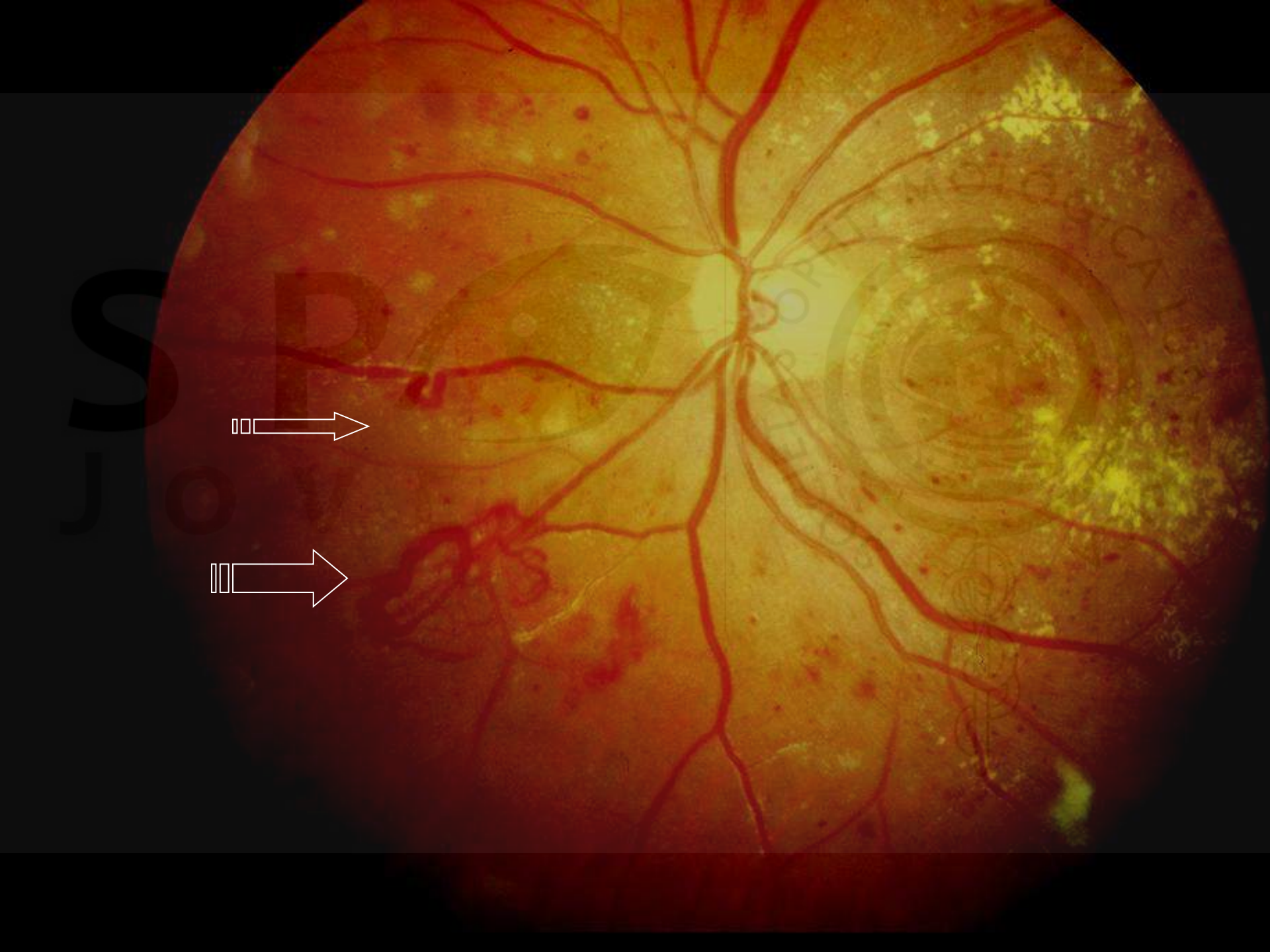
- Mais do microaneurismas mas menos grave que a severa

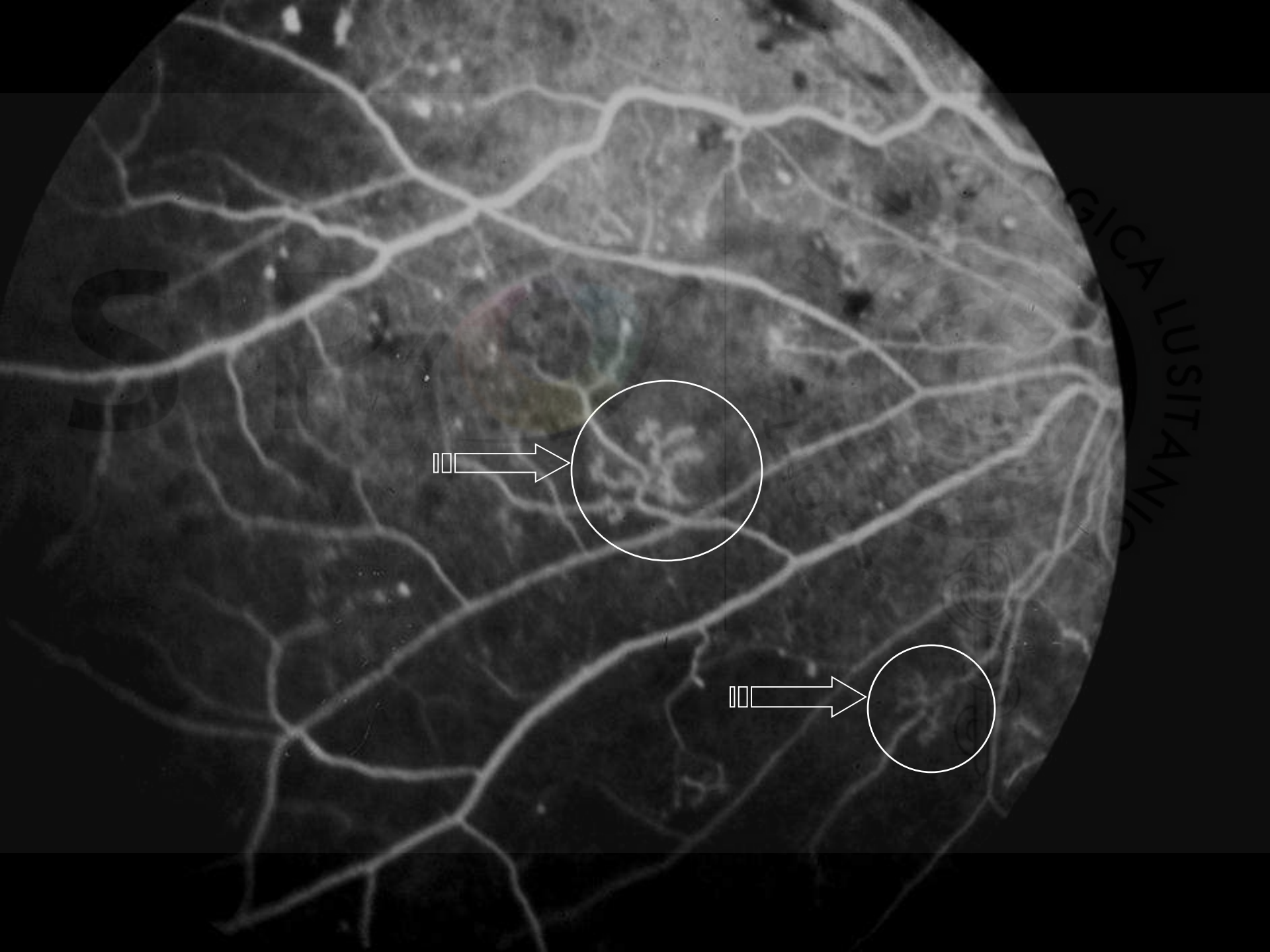
# RDNP Grave

- **Hemorragias intra-retinianas de diferentes dimensões nos 4 quadrantes**
- **Ansas venosas e dilatações venosas em rosário em pelo menos 2 quadrantes**
- **IRMA em pelo menos 1 quadrante**









# RDNP Moderada

- Mais do microaneurismas mas menos grave que a severa


SIPG
SOCIEDADE PORTUGUESA DE OFTALMOLOGIA CLÍNICA LUSITANA

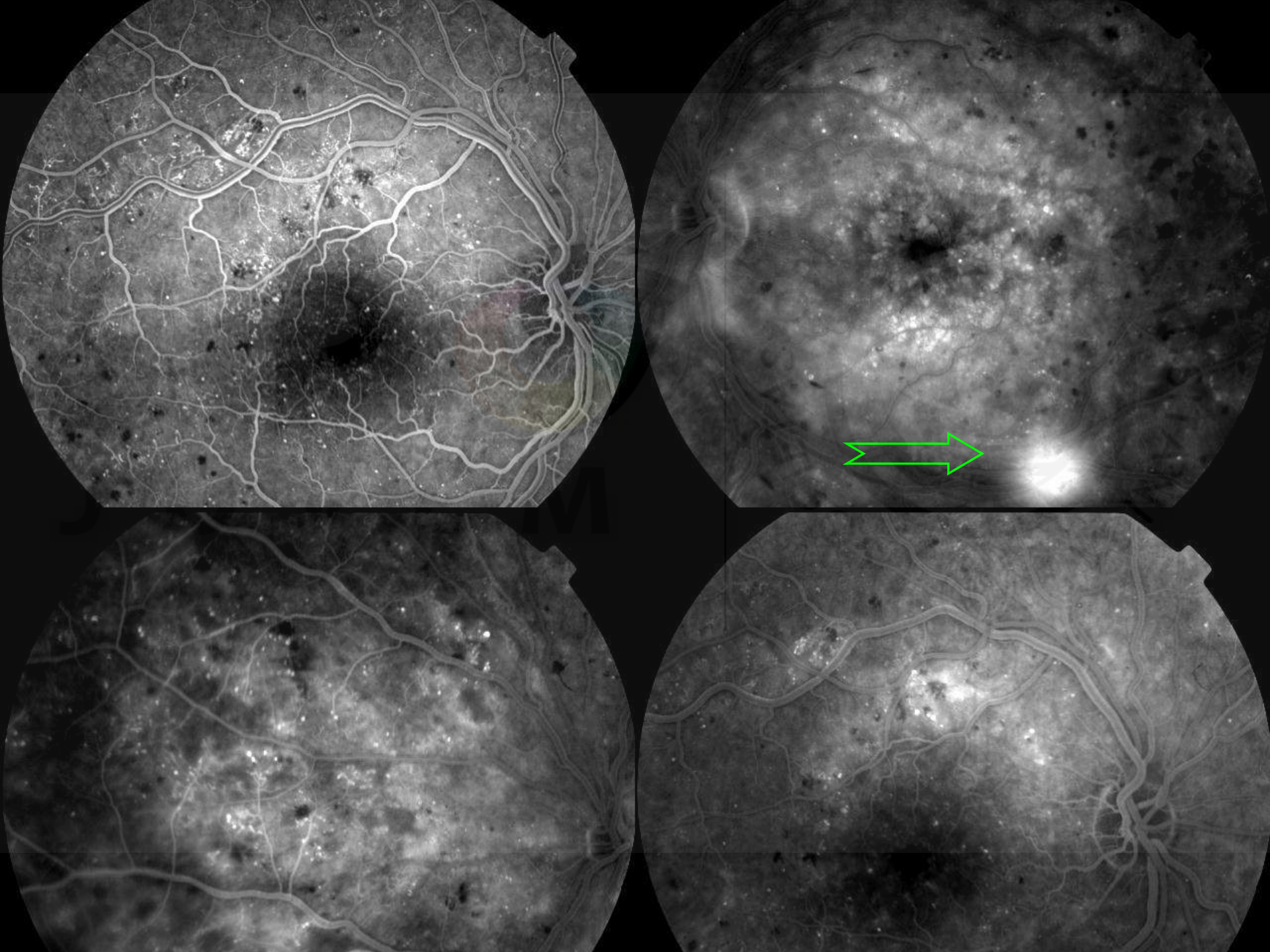




# RDP Incipiente

- **Neovascularização:**
  - **1 ou mais focos de neovasos retinianos com extensão = ou < a ½ diâmetro de disco**

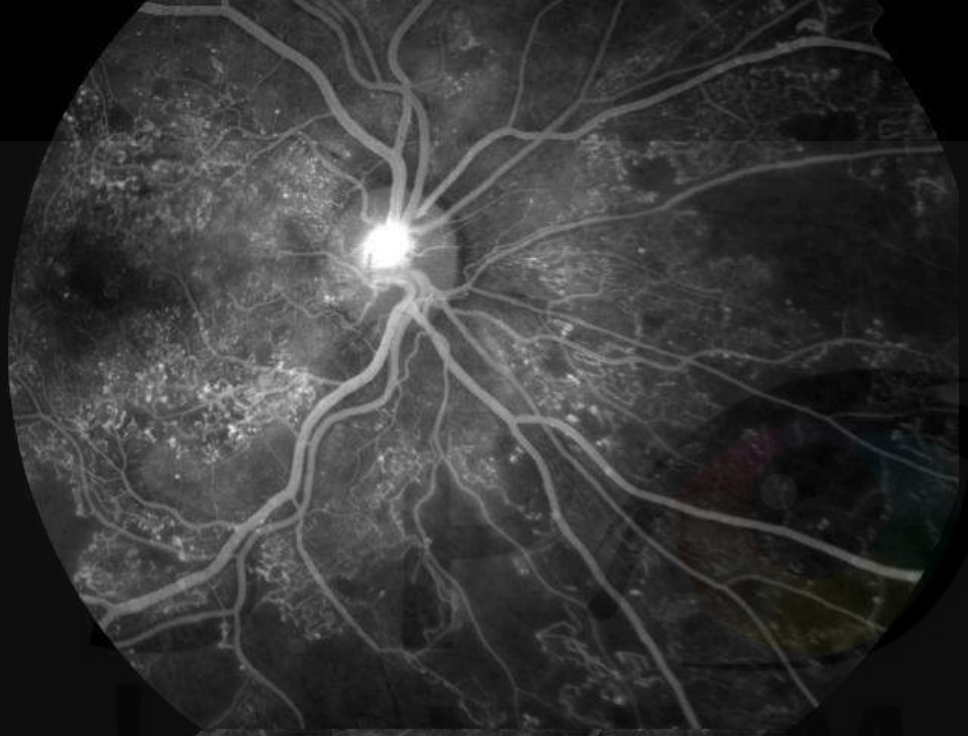
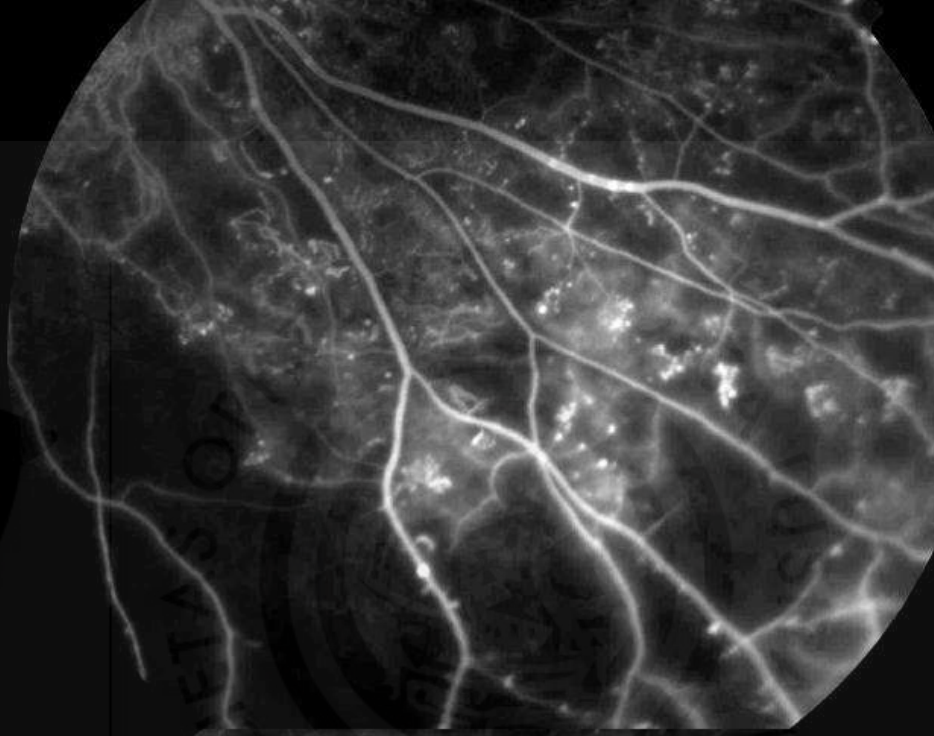
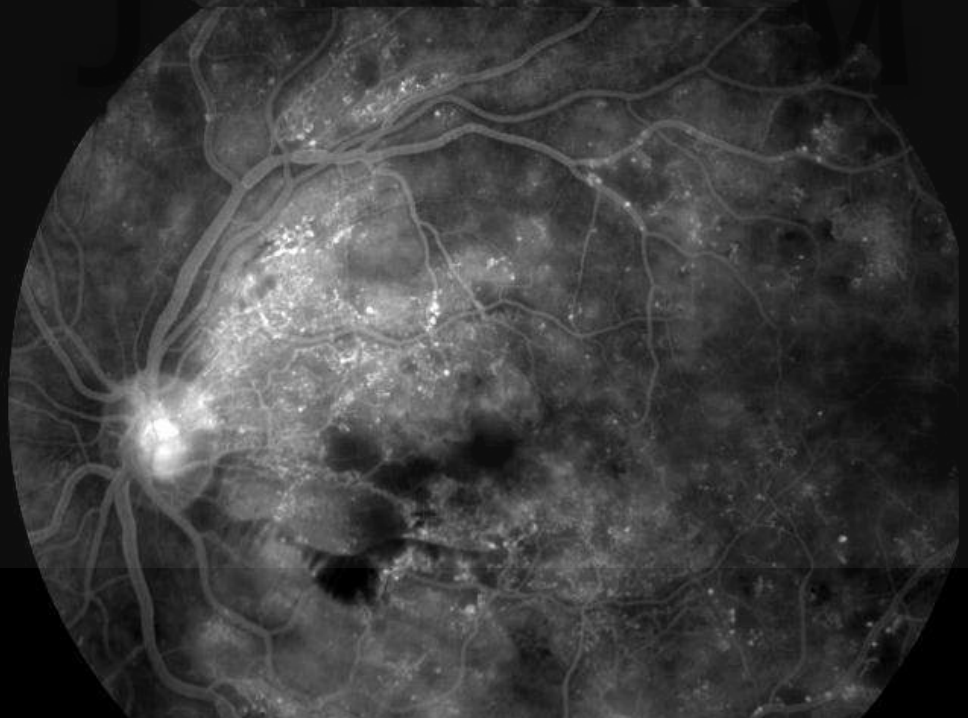
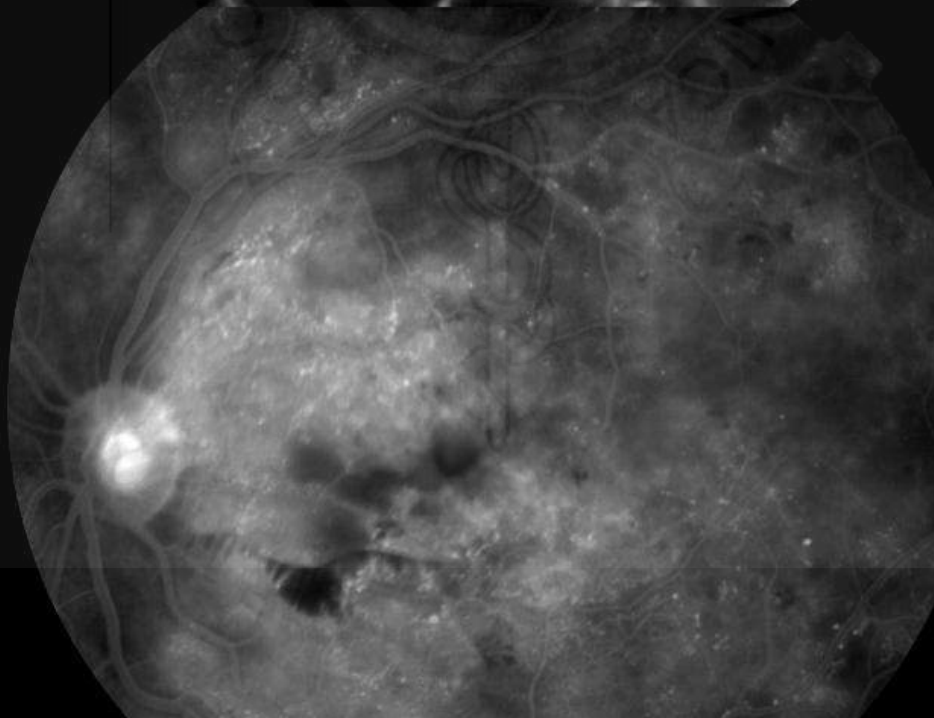




# RDP Moderada

- **Neovascularização:**
  - **1 ou mais focos de neovasos retinianos com extensão > a ½ diâmetro de disco**
  - **Focos de neovasos pré-papilares com dimensão < a 1/3 diâmetro de disco**

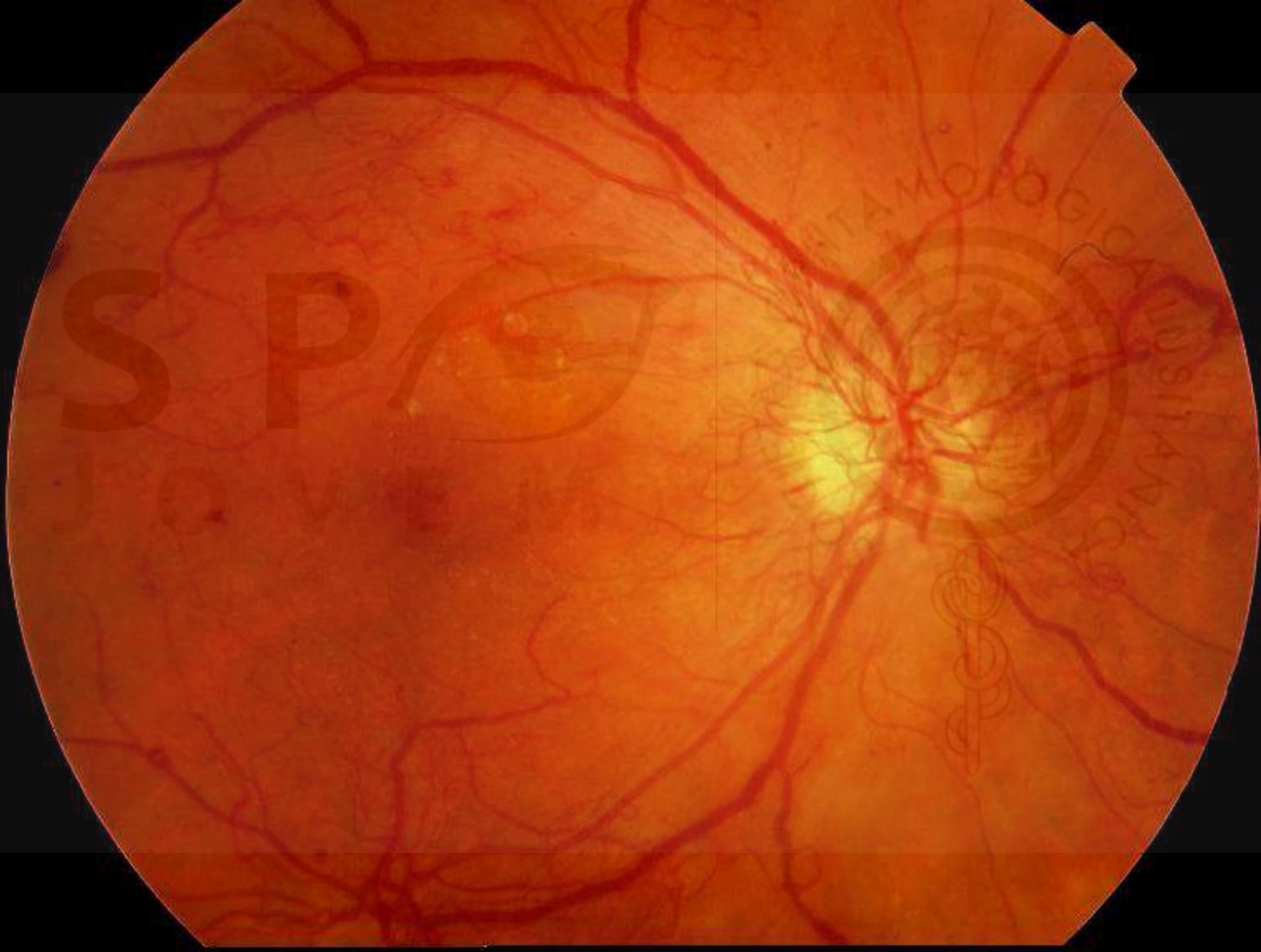


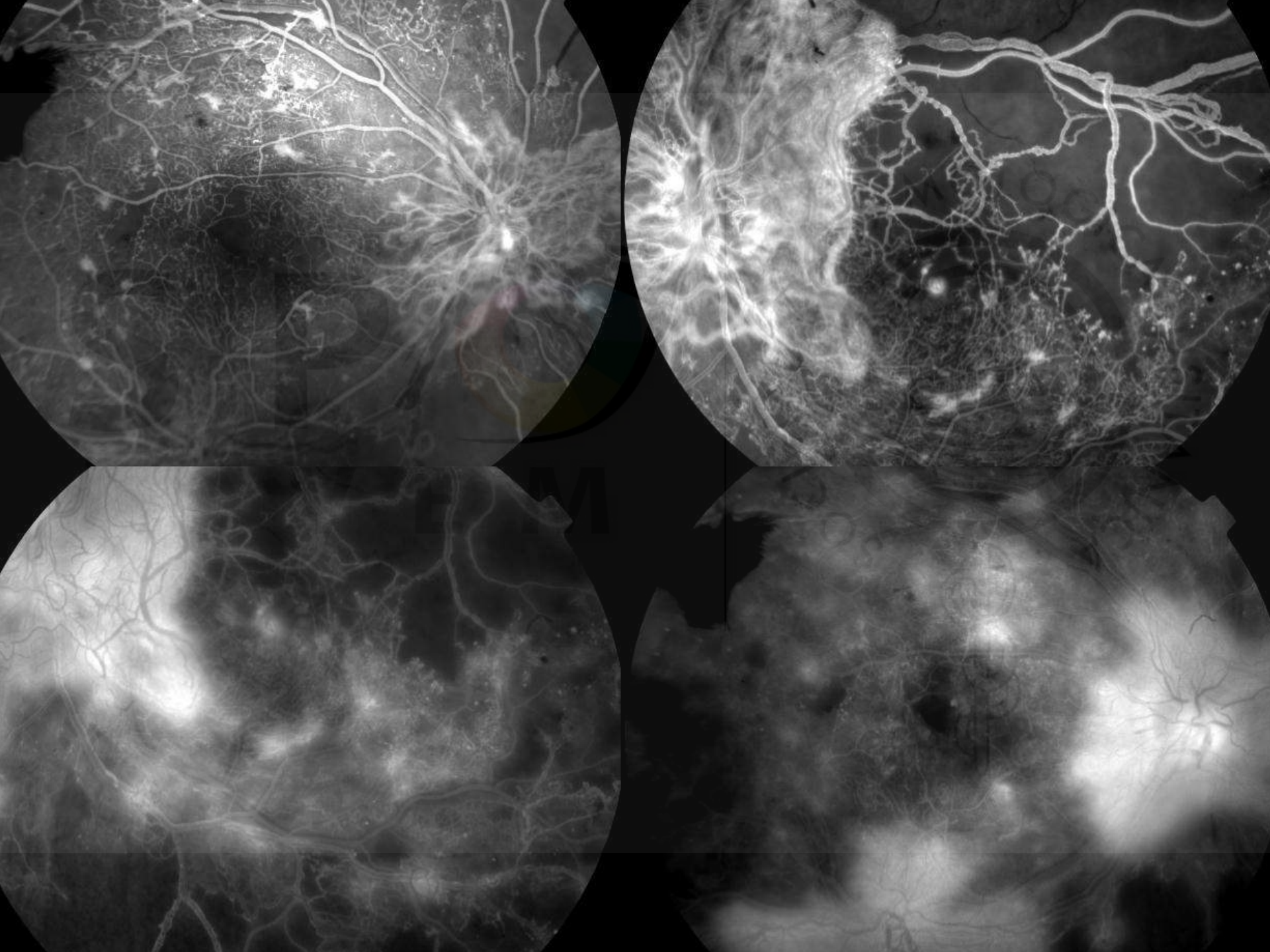
# RDP Grave

- **Neovascularização:**
  - **Focos de neovasos pré-papilares com dimensão > a 1/3 diâmetro de disco**
  - **Proliferação fibrovascular da retina**




SPO
TOMOGRAPHIC ASSISTANT

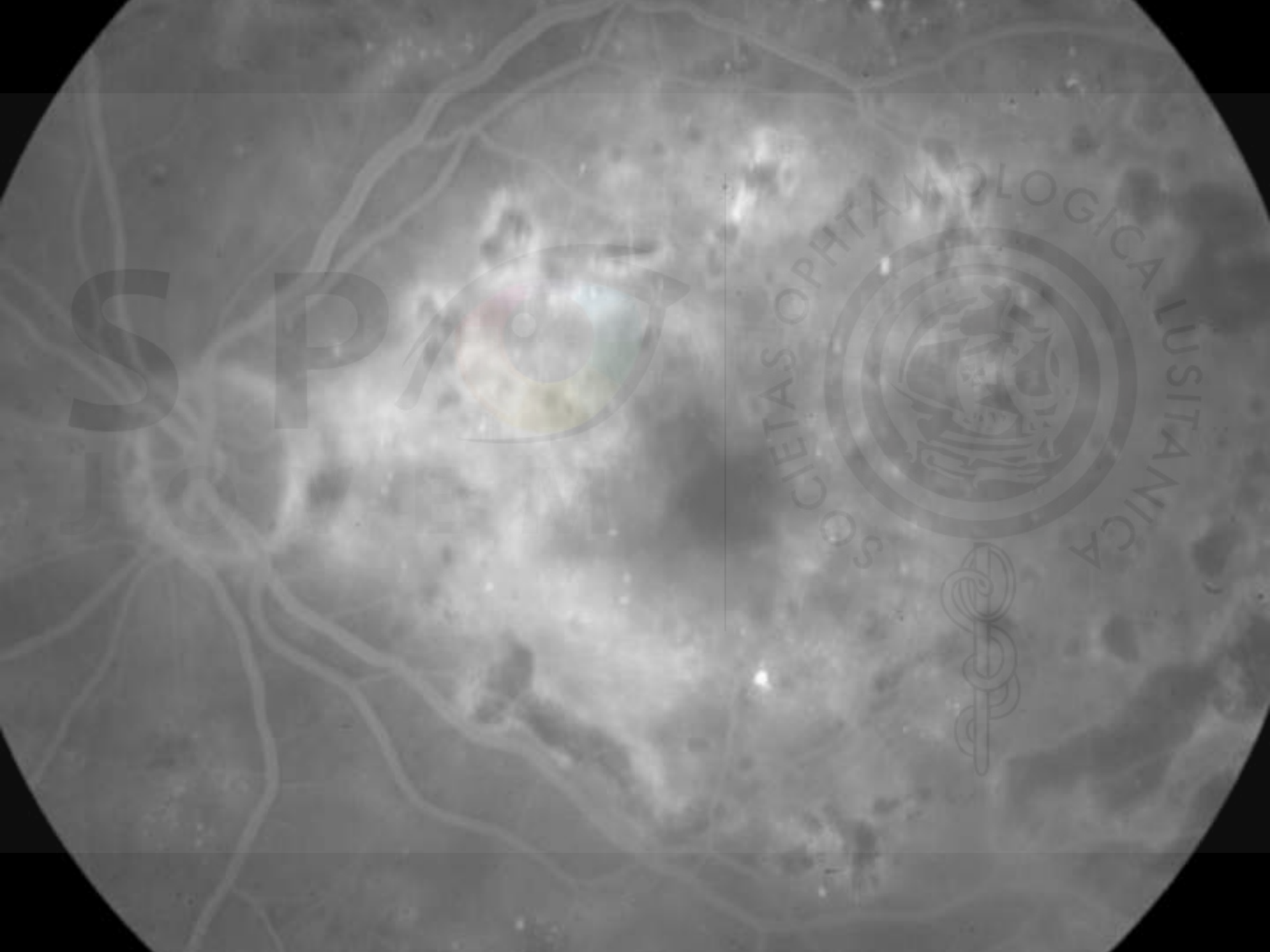


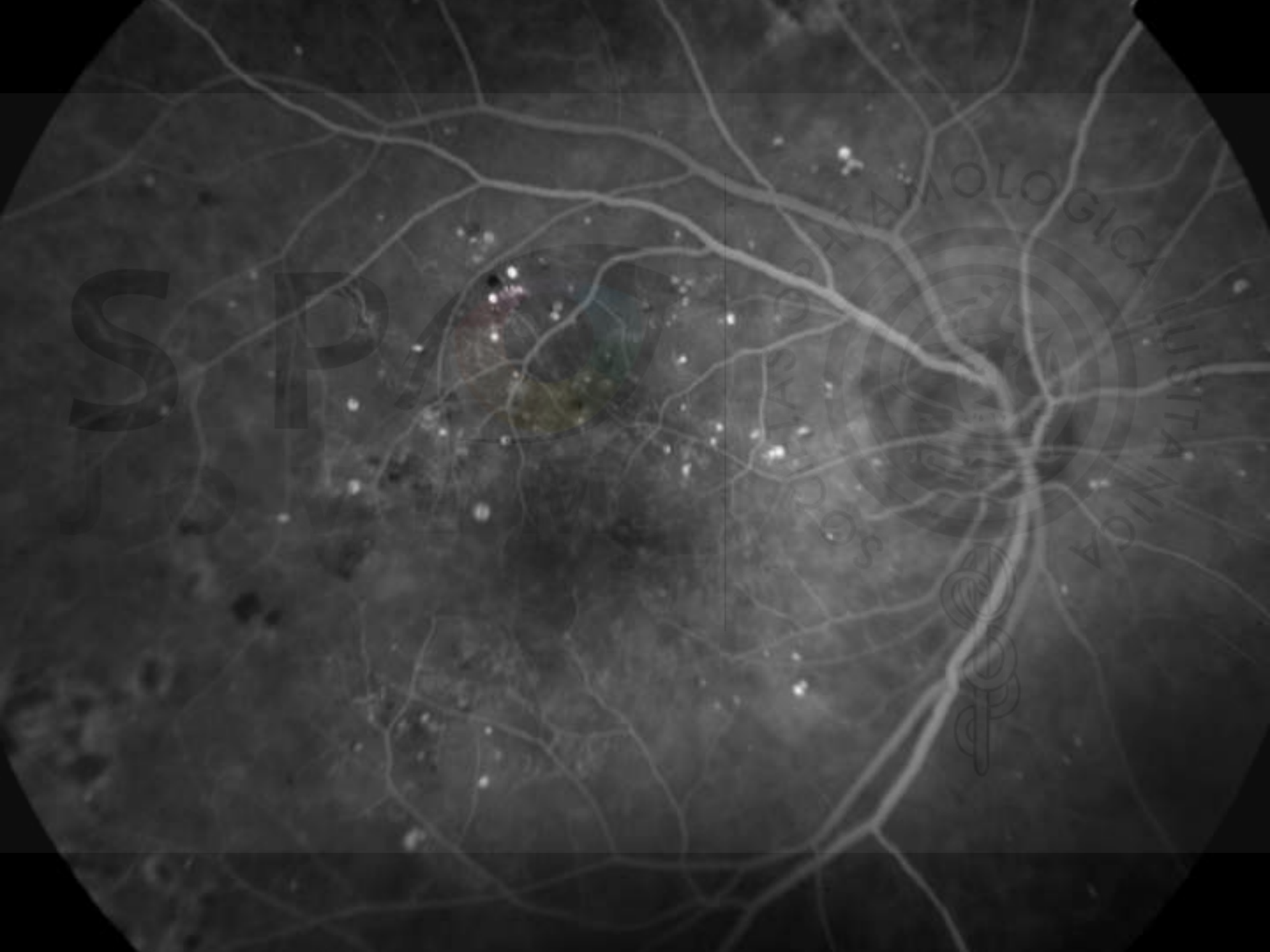


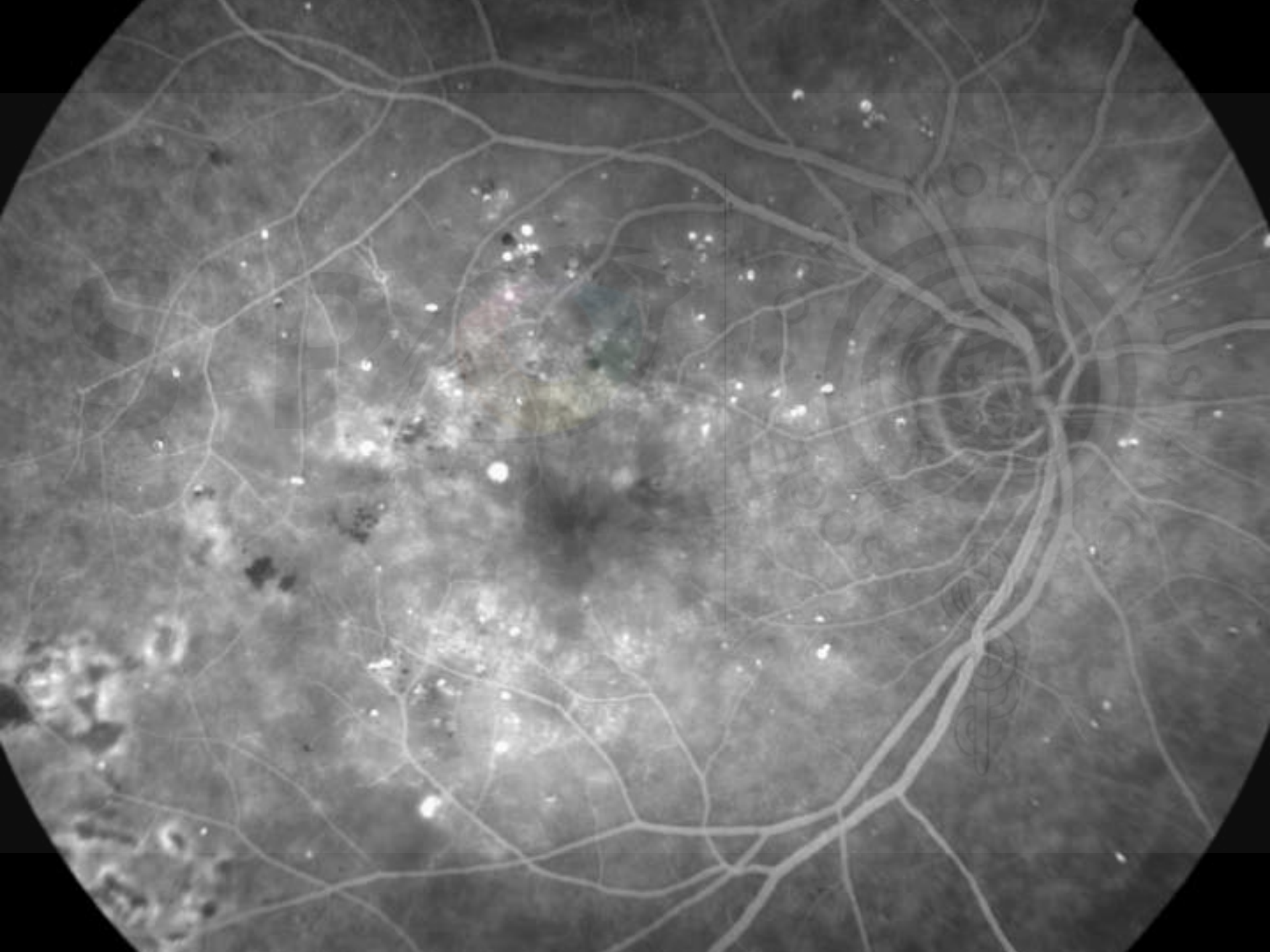
# Edema macular

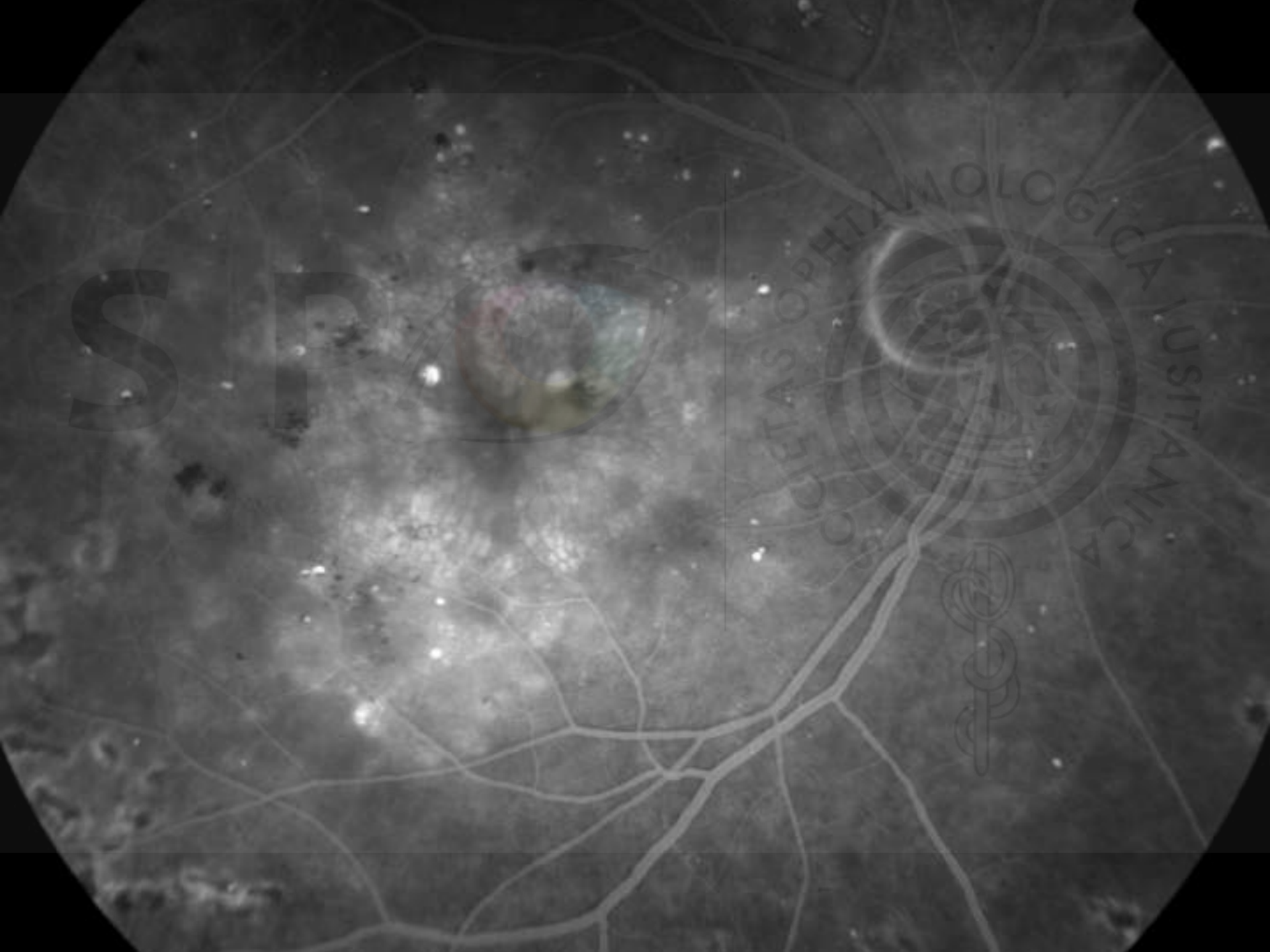
- Edema macular clinicamente significativo
- Edema macular
  - Focal
  - Difuso

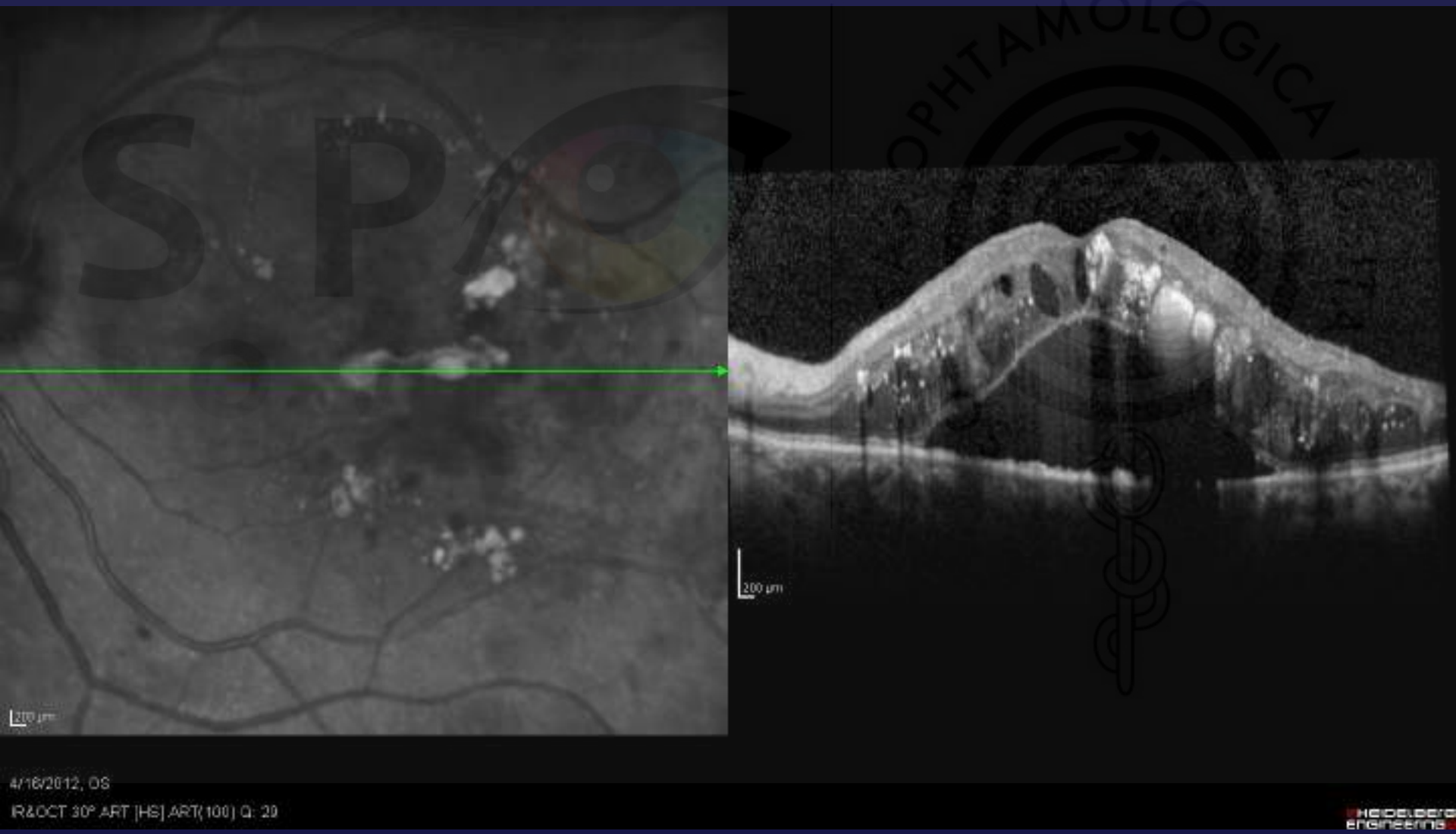

SPO
SOCIEDADE PORTUGUESA DE OFTALMOLOGIA


SPO
SOCIETAS OPHTALMOLOGICA LUSITANICA


SPA




SPO
SOCIEDADE PORTUGUESA DE OFTALMOLOGIA

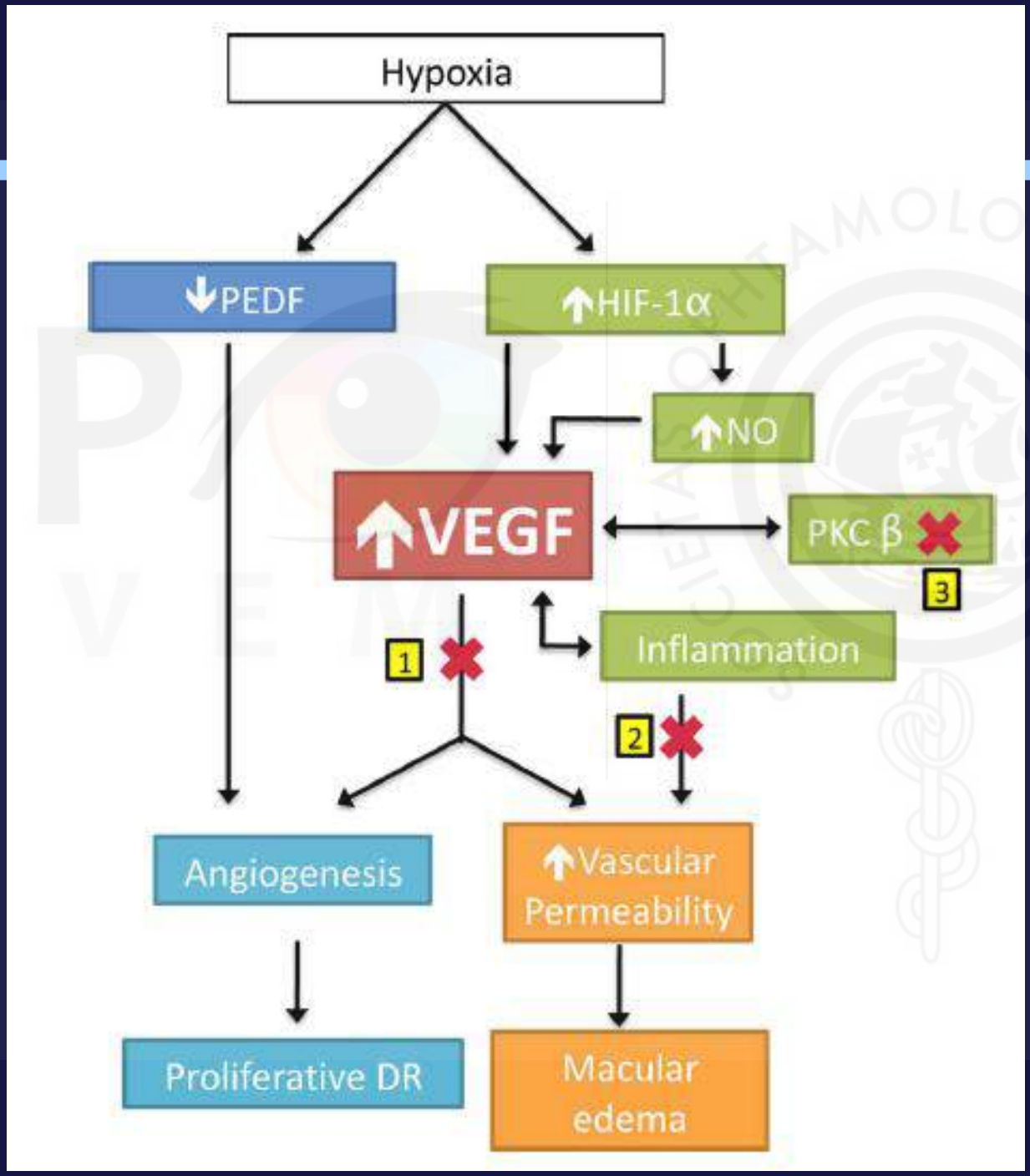

200 µm
4/16/2012, OS
IR&OCT 30° ART [HS] ART(100) Q: 29

# Retinopatia diabética

- Porque perdemos Visão?

# Retinopatia diabética

- **Porque perdemos Visão?**
  - **Isquemia macular**
  - **Edema macular**
  - **Hemovítreo**
  - **Descolamento traccional da retina**


Hypoxia
PEDF
HIF-1α
NO
VEGF
PKC β
3
1
Inflammation
2
Angiogenesis
Vascular Permeability
Proliferative DR
Macular edema

# Opções Terapêuticas

## Edema macular

- Laser
  - Focal
  - Grelha
- Tratamento intra-vítreo
  - Anti-VEGF (mensal)
  - Esteróides (trimestral?)
- Vitrectomia?

## RDP

- Laser
  - Panfotocoagulação
- Tratamento intra-Vítreo
  - Anti-VEGF

# Opções Terapêuticas

**Hemovítreo**

- Vitrectomia
- Anti-VEGF

**Descolamento Traccional**

- Vitrectomia

# Edema macular

- Causa mais frequente de baixa de visão na retinopatia diabética

# Edema macular

- Laser Macular
- Tratamento Clássico
  - Focal
  - Grelha
- Laser micropulsado

# Caso Clínico – Laser Focal

♂
32 anos

Antecedentes pessoais:
- *Sistémicos*: Diabetes Mellitus tipo 1 com 15 anos de evolução, sob insulinoterapia;

<u>Março 2012</u>
Recorreu ao SU por visão turva OD e OE com 2 semanas de evolução

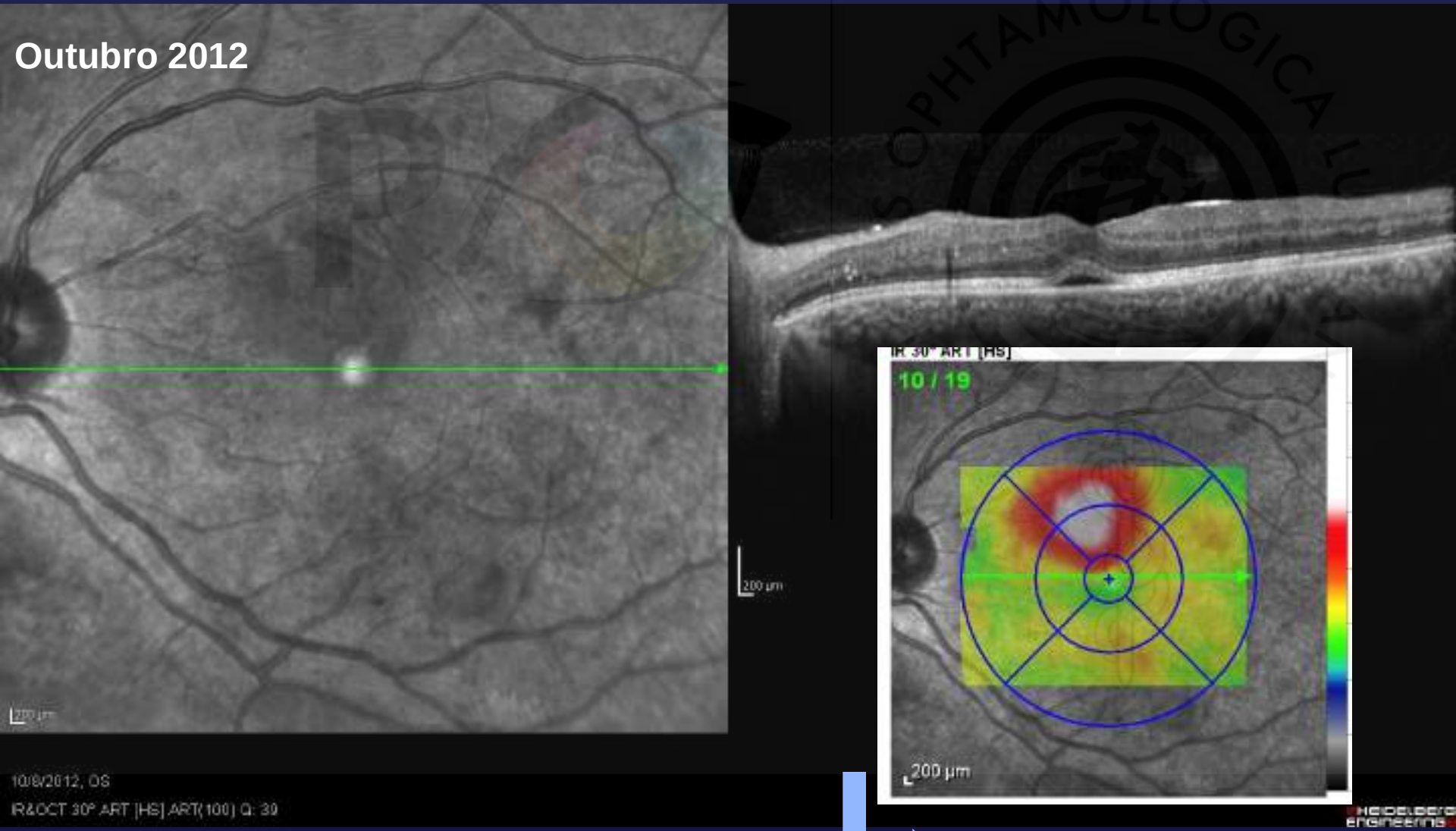
AV OD 9/10
AV OE 9/10

Bio OD e OE SA sem alterações

FO OD e OE Papilas coradas. Múltiplos MH e MA maculares, exsudados duros maculares. EM? MA e MH dispersos na periferia

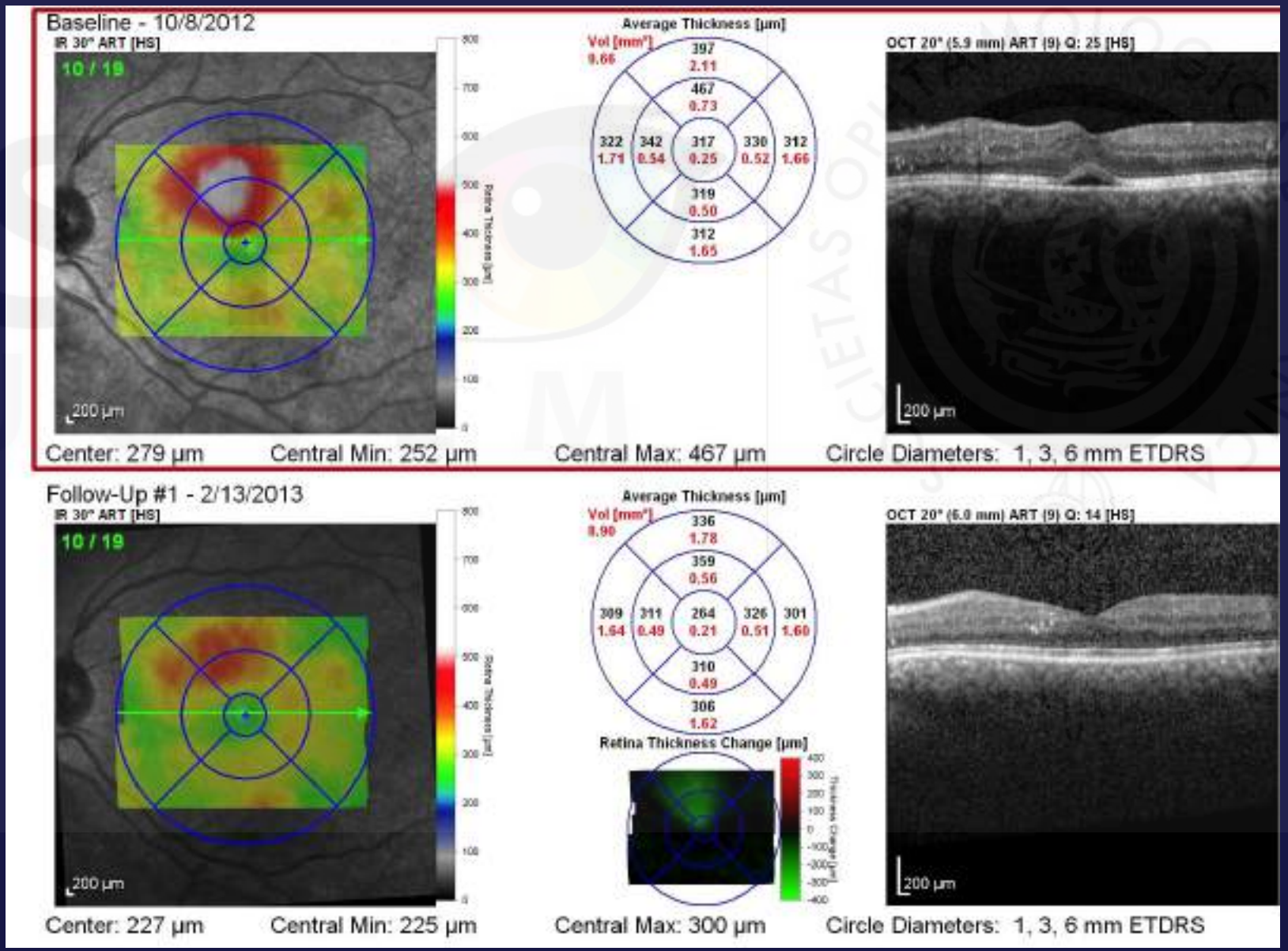

SOCIETAS OPHTHALMOLOGICA LUSITANICA

# Caso Clínico



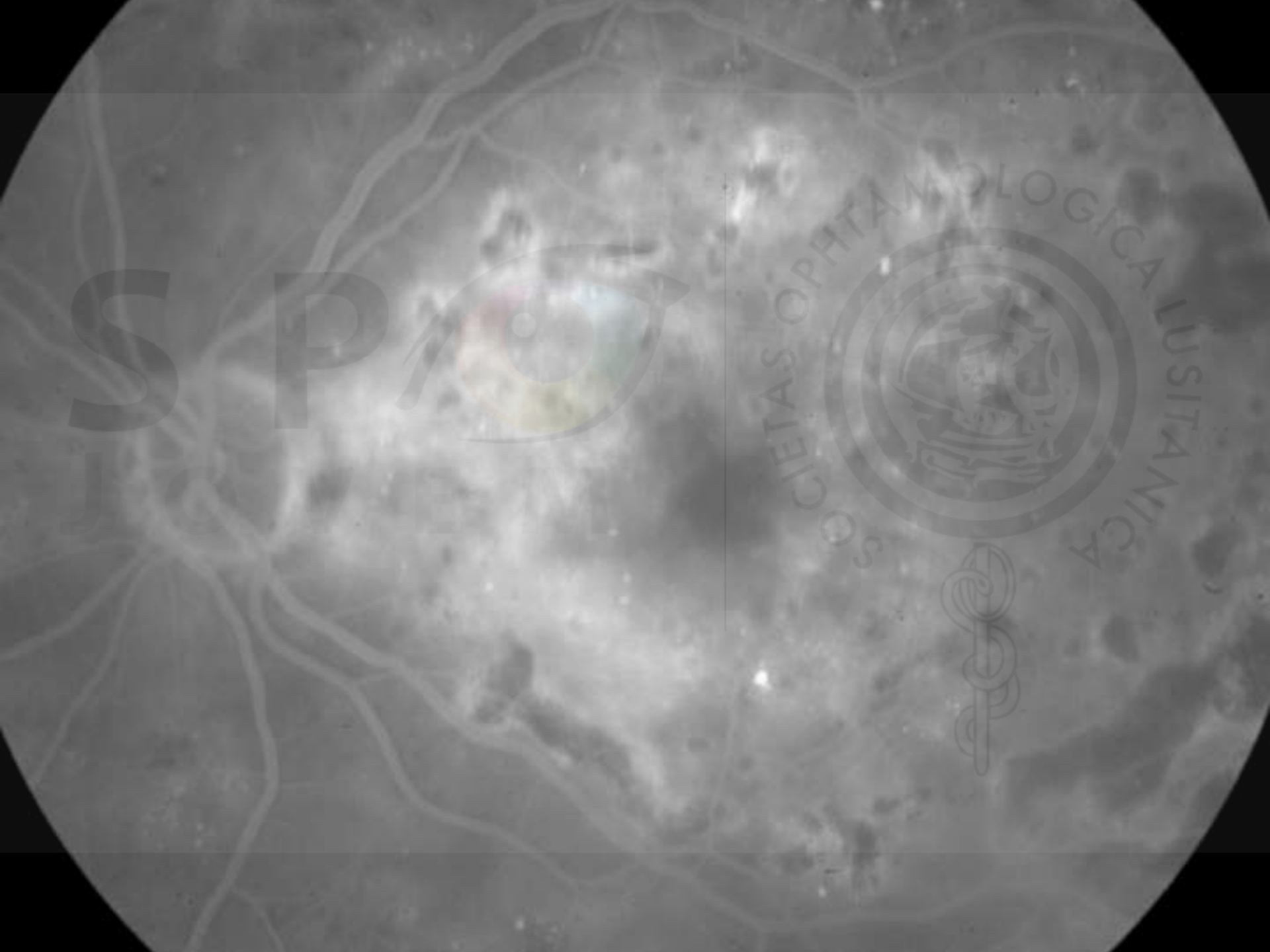

LASER macular OE

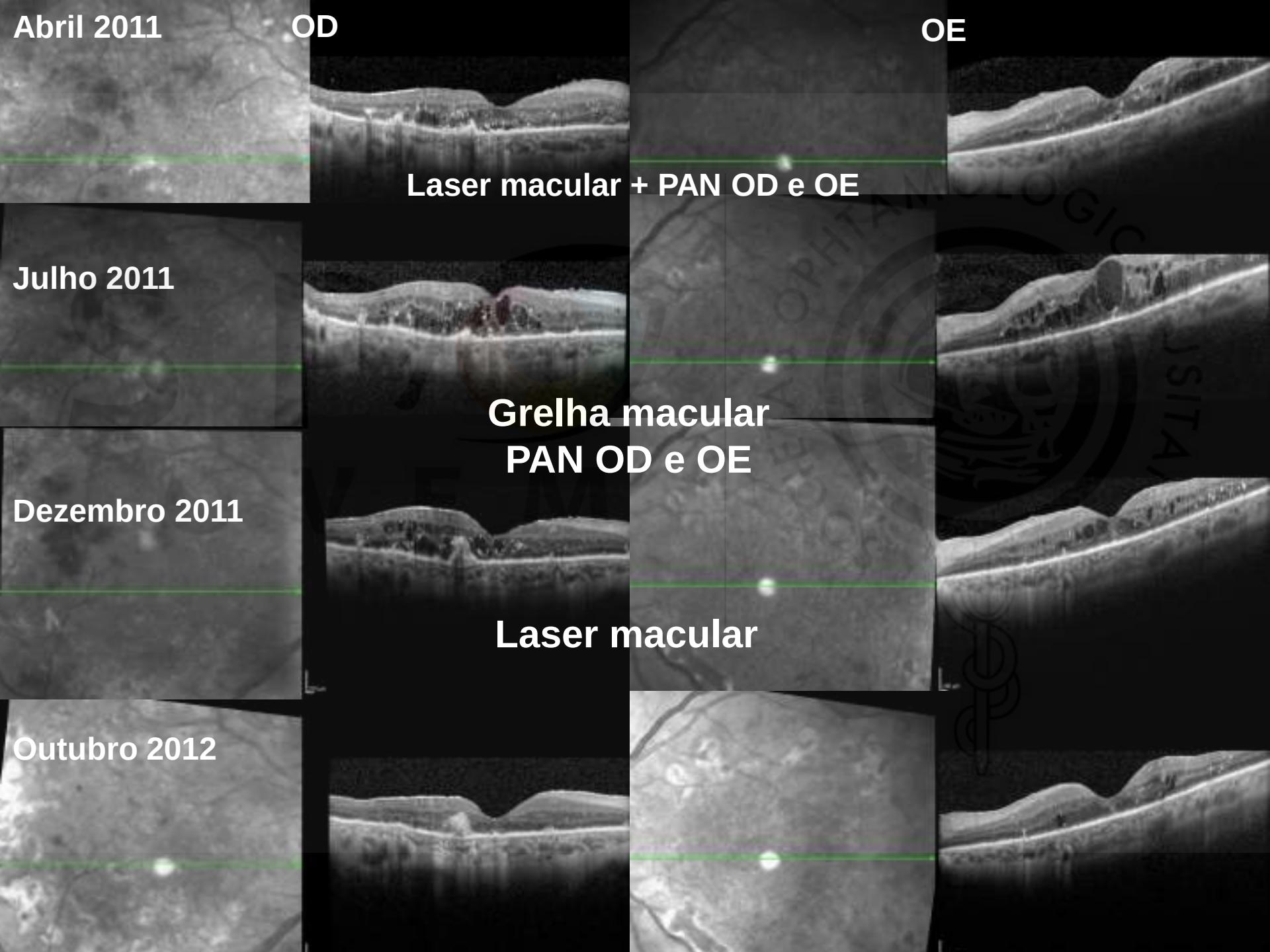
# Caso Clínico



# Caso Clínico – Grlha macular


SPO
SOCIEDADE PORTUGUESA DE OFTALMOLOGIA


SPO
SOCIETAS OPHTALMOLOGICA LUSITANICA


Abril 2011
OD
OE
Laser macular + PAN OD e OE
Julho 2011
Grelha macular
PAN OD e OE
Dezembro 2011
Laser macular
Outubro 2012

# Edema macular

- **Laser Macular**
  - **Mecanismo de Acção**

# Anti-Angiogénicos

- Não tratam a causa do edema macular
- Tratamentos repetidos
- Curto tempo de acção (injecção mensal)
  - Aflibercept (8 semanas?)
- Poucos efeitos secundários

# Corticosteróides

- Actuam sobre mais factores de crescimento
  - Mais potentes que anti-VEGF?
- Maior duração de acção
  - Triancinolona (3-6 meses)
  - Ozurdex® 4 meses
- Efeitos secundários
  - Catarata
  - Glaucoma

# Anti-angiogénicos

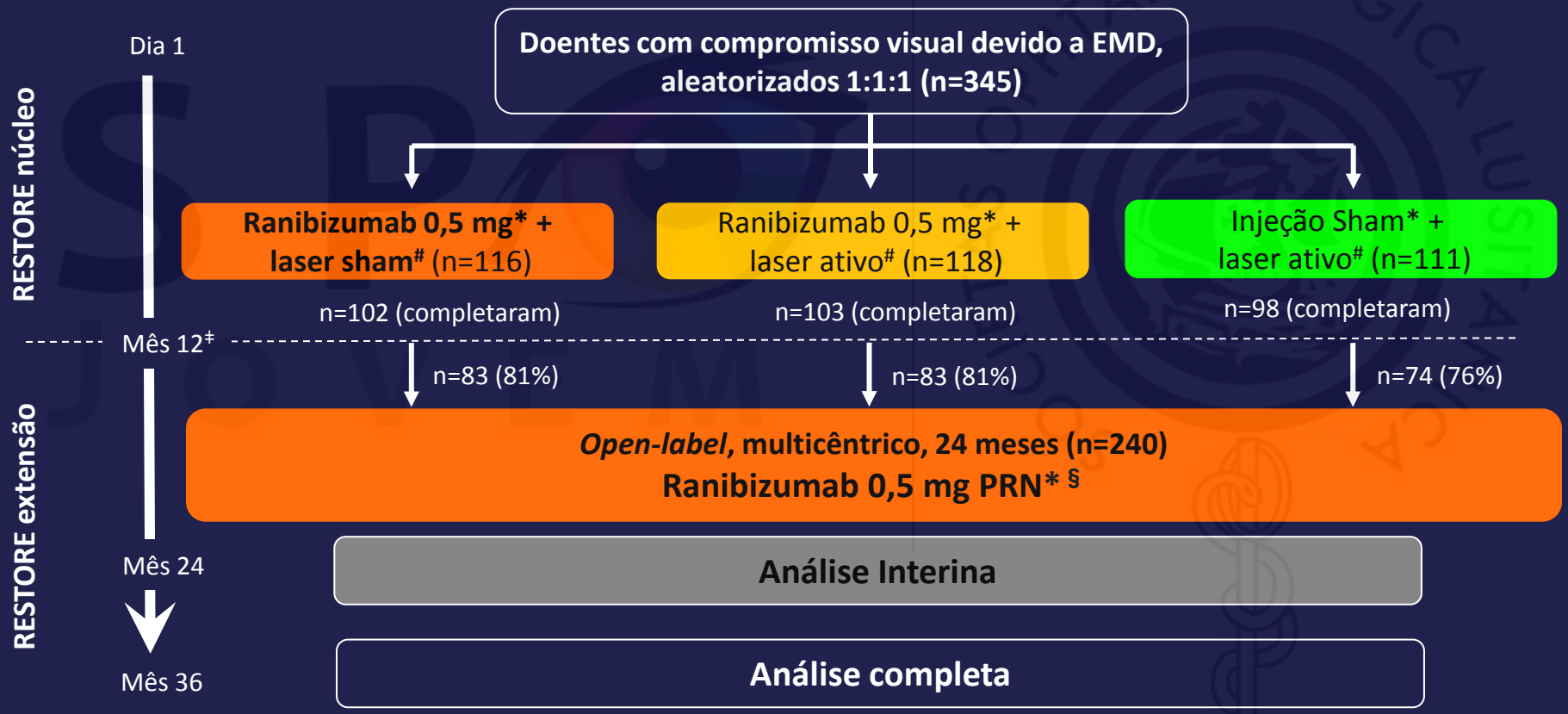
**Ensaios Clínicos**

- **Ranibizumab (aprovado)**
- **Aflibercept (em estudo)**

**Off-label**

- **Bevacizumab**

# Ensaios Clínicos: RESTORE extensão

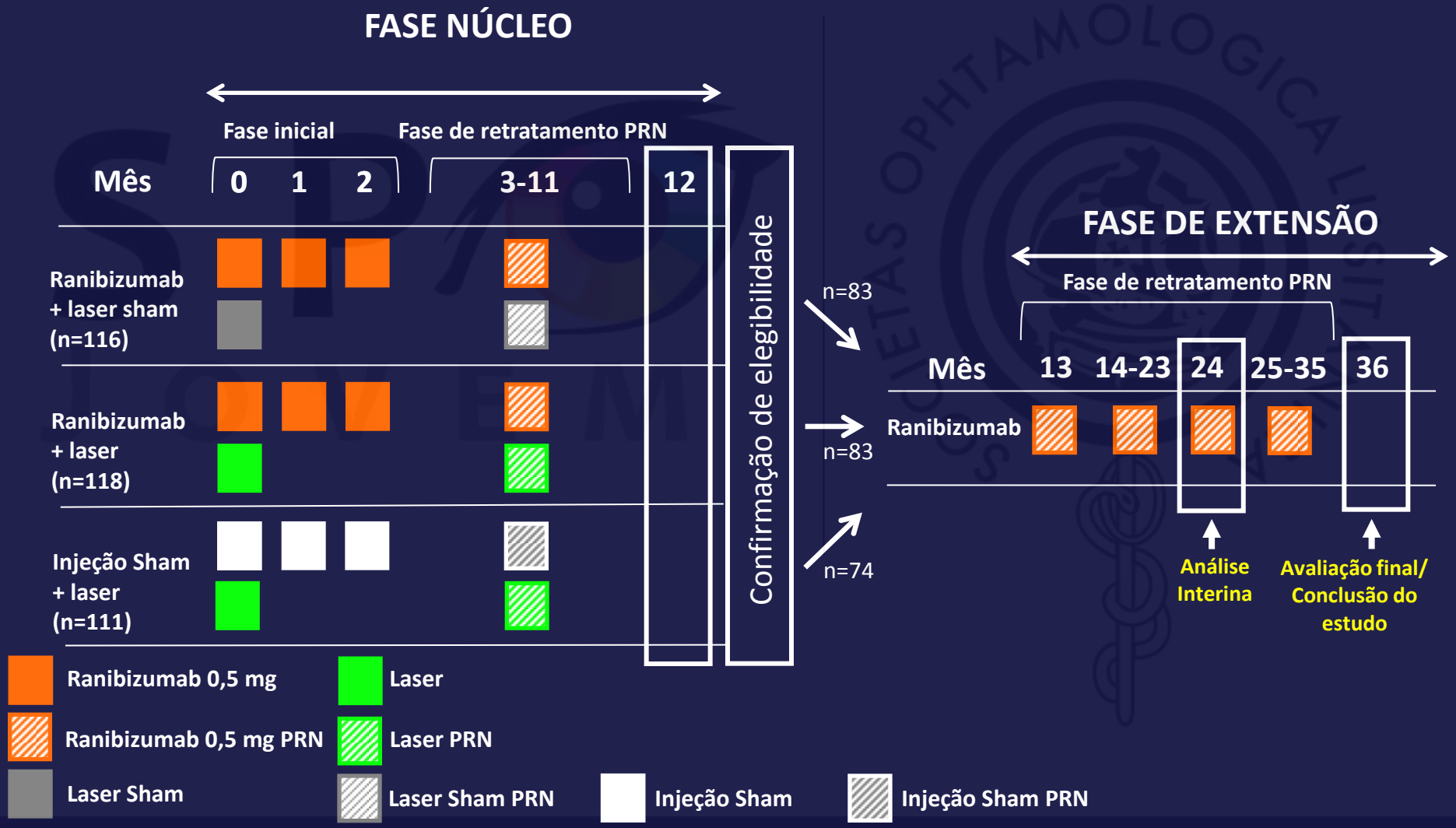



*Injeção Intravítrea: mensal Dia 0 - Mês 2, depois PRN baseado na estabilidade da MAVC e EMD; # Laser: Dia 1, depois PRN baseado na avaliação do investigador e de acordo com as guidelines ETDRS § Laser ativo: PRN à descrição do investigador de acordo com as *guidelines* ETDRS ‡ Confirmação de elegibilidade para entrada na extensão do estudo

ETDRS: early treatment diabetic retinopathy

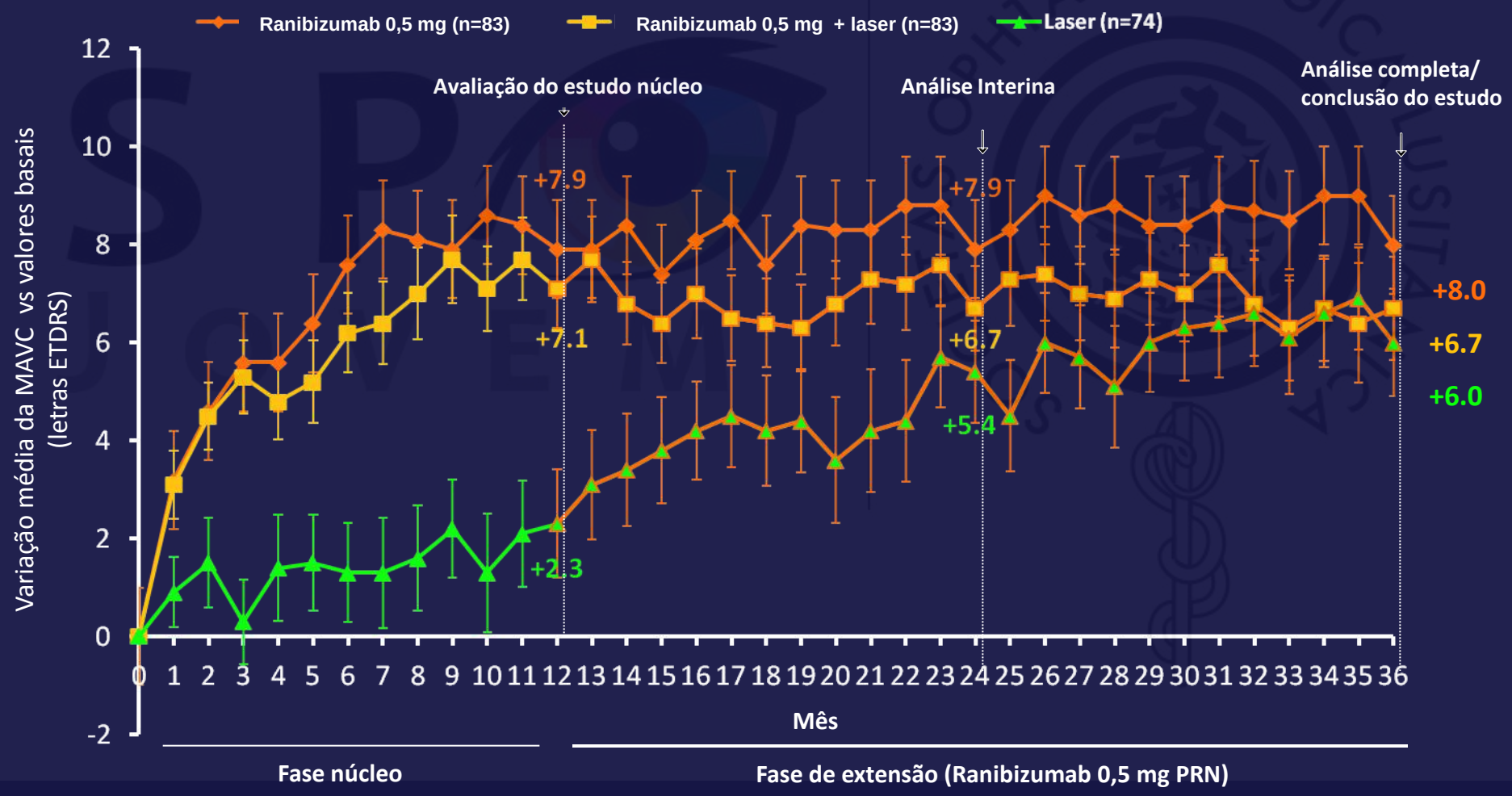
Mitchell P et al. AAO Nov 2012 PO532
Mitchell P et al. Ophthalmology 2011;118:615-25

# Ensaios Clínicos: RESTORE extensão




Mitchell P et al. AAO Nov 2012 PO532
Mitchell P et al. Ophthalmology 2011;118:615-25

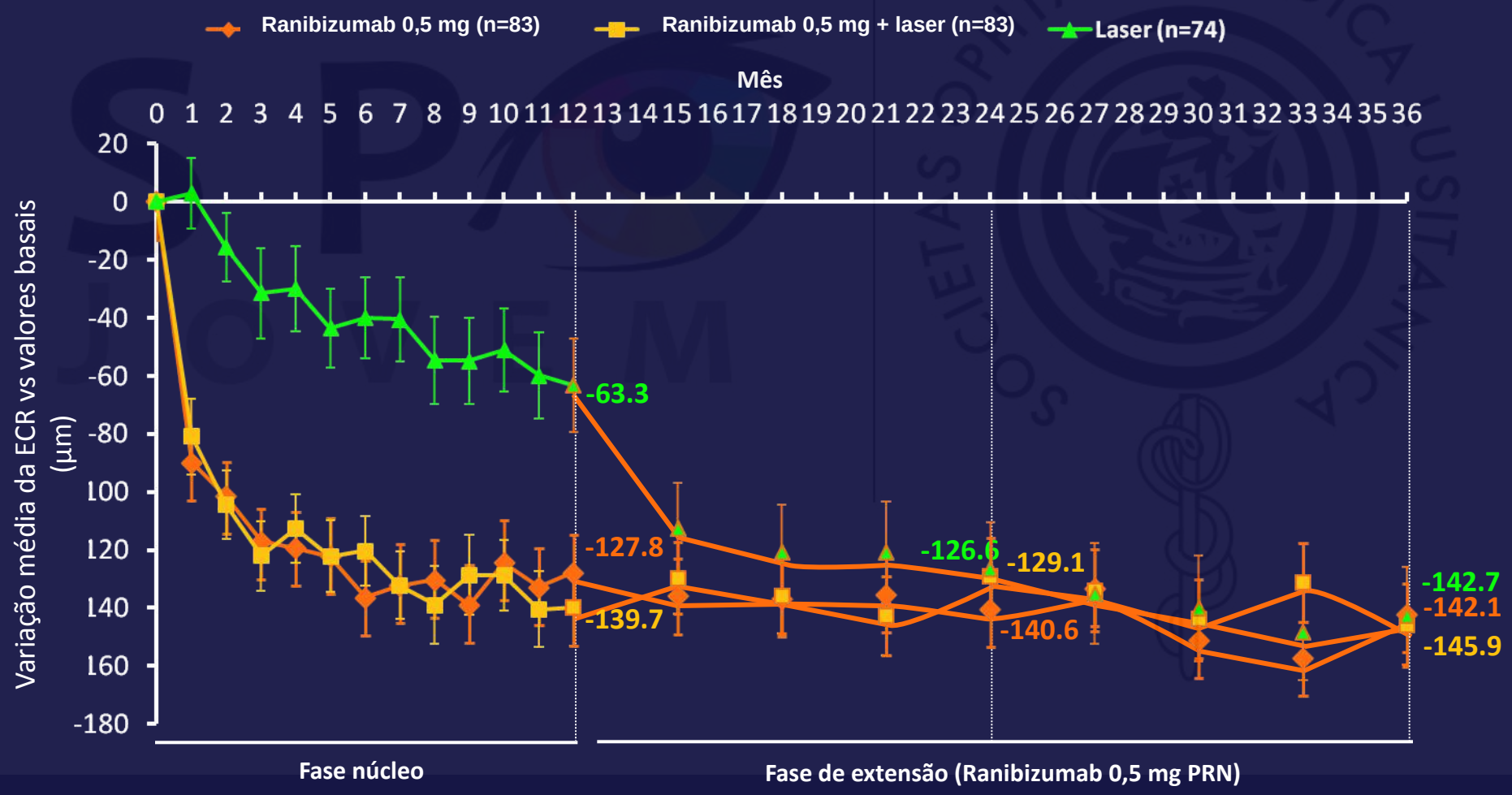
# Ensaios Clínicos: RESTORE extensão




MAVC: melhor acuidade visual corrigida

Mitchell P et al. AAO Nov 2012 PO532

# Ensaios Clínicos: RESTORE extensão




ECR: expessura central da retina

Mitchell P et al. AAO Nov 2012 PO532

# Ensaios Clínicos: RESTORE extensão

- 19-25% dos doentes em todos os grupos de tratamento não requereram injeções de ranibizumab

| | RBZ Anterior n=83 | RBZ + laser anterior n=83 | Laser anterior n=74 |
|---|---|---|---|
| Nº de injeções de ranibizumab (Mês 12-35): | | | |
| Total | 562 | 499 | 479 |
| Média (DP) | **6,8 (5,8)** | **6,0 (6,2)** | **6,5 (6,5)** |
| % doentes com injeções de ranibizumab (Mês 12-35): | | | |
| 0 injeções | 19,3 | 25,3 | 20,3 |
| 1-9 injeções | 51,8 | 48,2 | 51,4 |
| 10 - 24 injeções | 28,9 | 26,5 | 28,4 |

Mitchell P et al. AAO Nov 2012 PO532

# Ensaios Clínicos: RESTORE extensão

- O número médio de tratamentos com ranibizumab diminuiu ao longo do tempo, com uma média de menos de 3 injeções por cada grupo no último ano do estudo

| *Número médio* | RBZ prévio n=83 | RBZ + laser prévio n=83 | laser prévio n=74 |
|---|---|---|---|
| **Dia 0-Mês 11** | | | |
| Injeções ranibizumab | **7,4** | **7,5** | **0,0** |
| Tratamentos laser ativo | 0,0 | 1,8 | 2,2 |
| **Mês 12-23** | | | |
| Injeções ranibizumab | **3,9** | **3,5** | **4,1** |
| Tratamentos laser ativo | 0,3 | 0,1 | 0,1 |
| **Mês 24-35** | | | |
| Injeções ranibizumab | **2,9** | **2,5** | **2,4** |
| Tratamentos laser ativo | 0,2 | 0,0 | 0,0 |

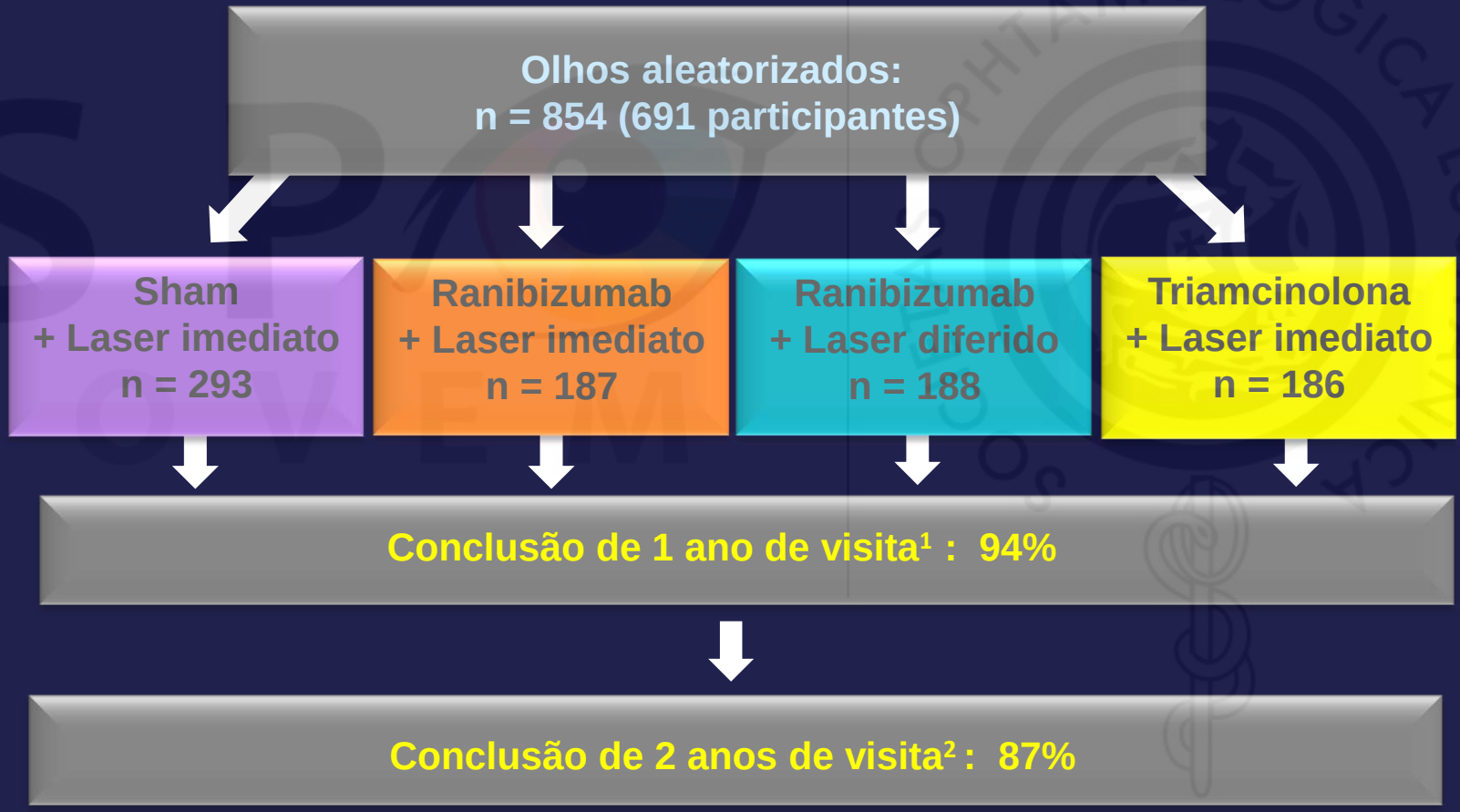
Mitchell P et al. AAO Nov 2012 PO532

# Ensaios Clínicos: RESTORE extensão

- **Os doentes tratados desde o início com ranibizumab receberam uma média de 13,9 injeções do dia 1 ao mês 35**
- **19-25% dos doentes entre todos os grupos de tratamento não necessitaram de qualquer injeção de ranibizumab do mês 12 mês ao mês 35**

Mitchell P et al. AAO Nov 2012 PO532

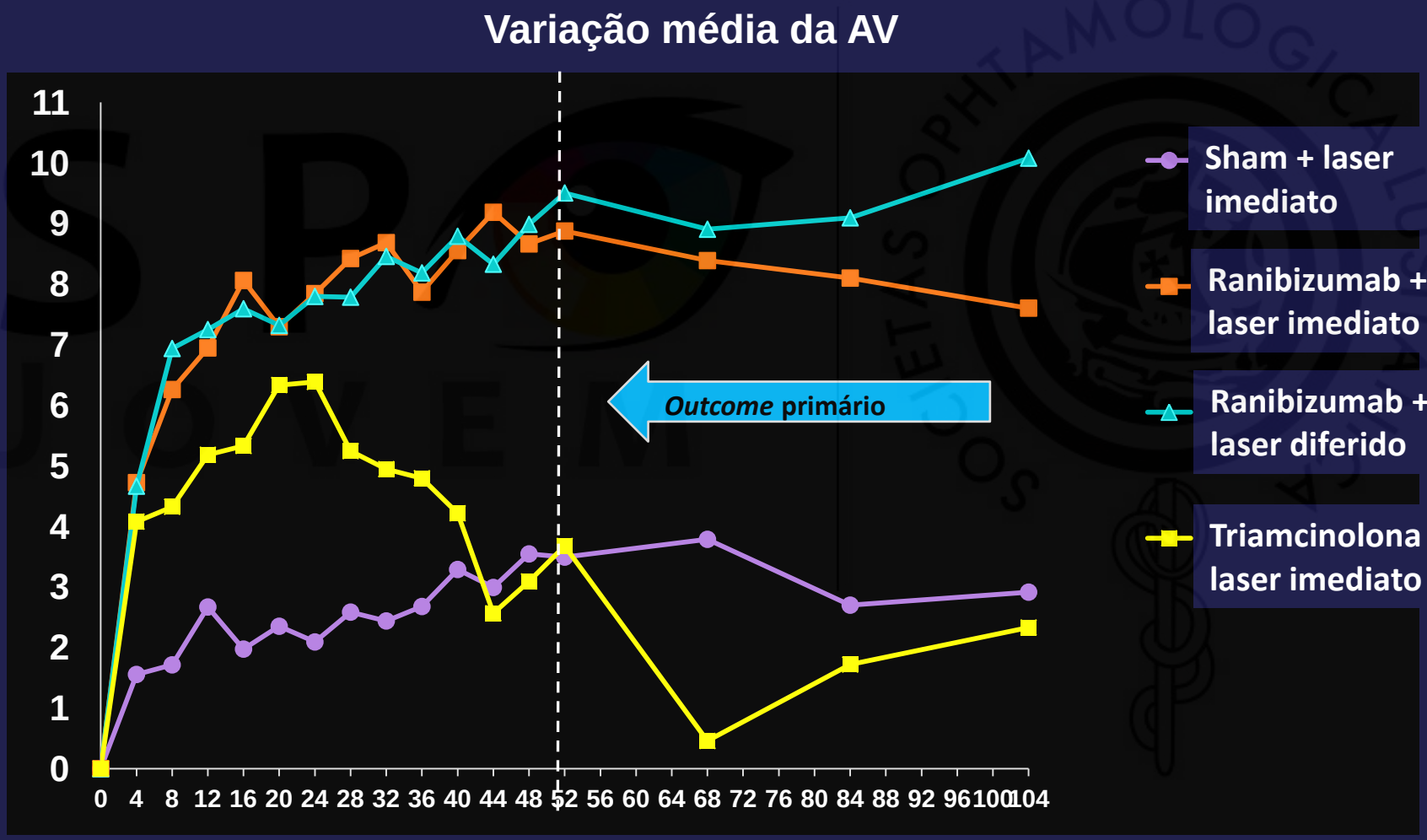
# Ensaios Clínicos: DRCR.net





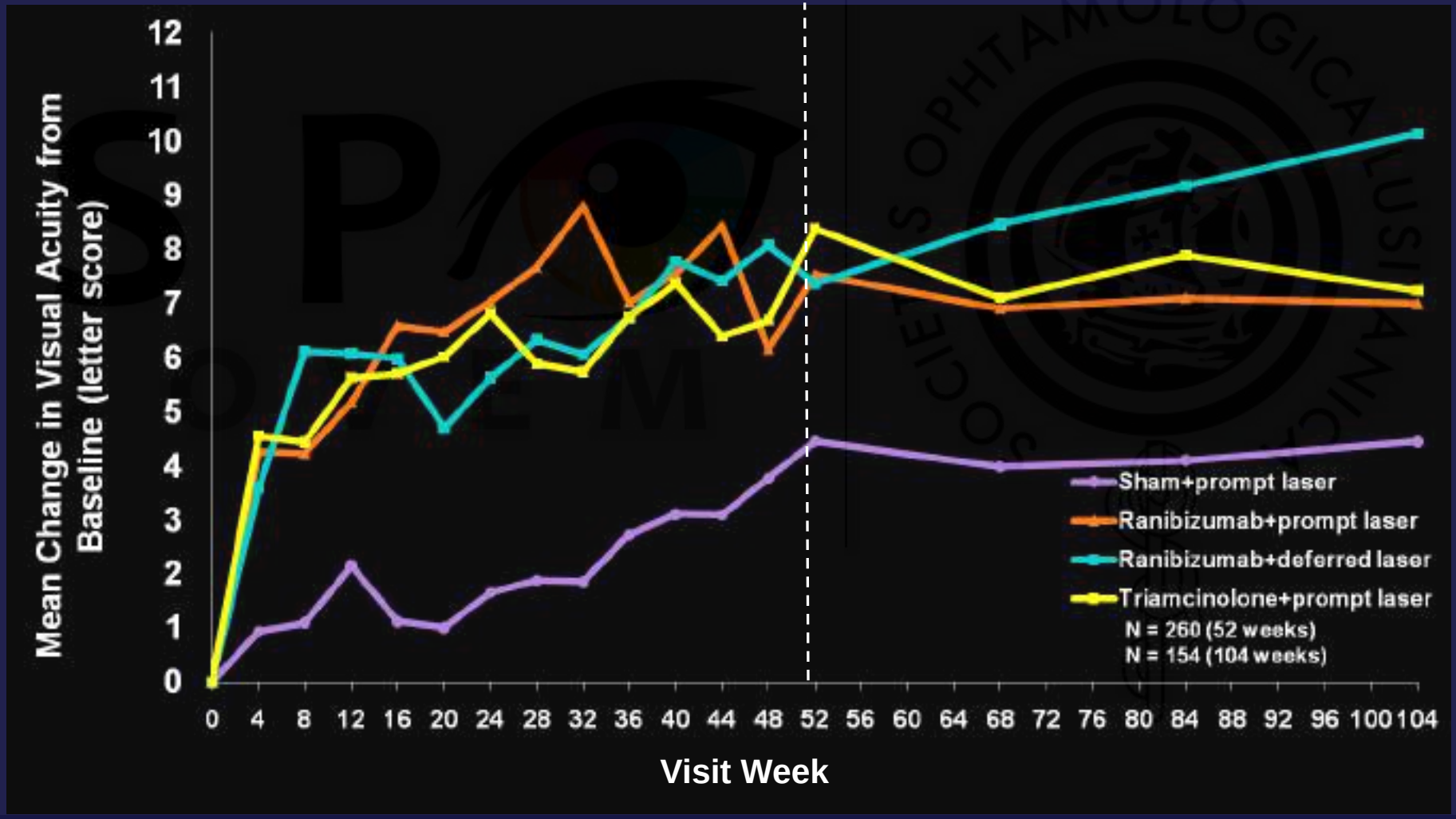
1. Elman et al. Ophthalmology 2010;117:1064-77
2. Elman et al. Ophthalmology 2011;118:609-614

# Ensaios Clínicos: DRCR.net




*Elman et al. Ophthalmology 2010;117:1064-77*

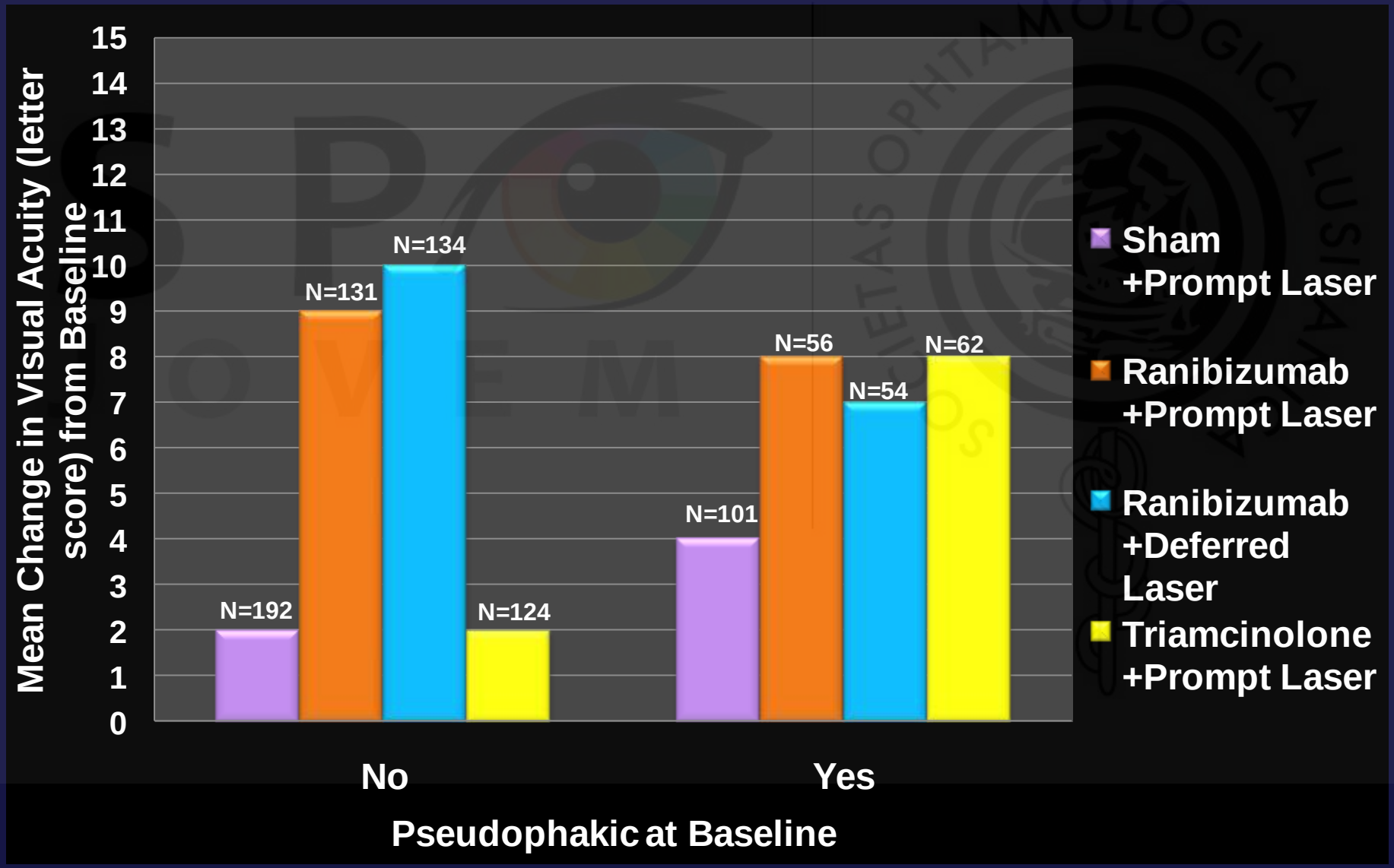
# Mean Change in Visual Acuity at Follow-up Visits among Eyes that were pseudophakic at Baseline*




* Values that were ±30 letters were assigned a value of 30

76

# Change in Visual Acuity at 1 Year Stratified by Pseudophakic at Baseline



# Ensaios Clínicos: DRCR.net

| Elevação da Pressão Intraocular / Glaucoma | Sham + Laser Imediato n = 293 | Ranibizumab + Laser imediato n = 187 | Ranibizumab + Laser diferido n = 188 | Triamcinolona + Laser imediato n = 186 |
|---|---|---|---|---|
| Aumento ≥10 mmHg desde a baseline | 8% | 9% | 6% | 42% |
| PIO ≥30 mmHg | 3% | 2% | 3% | 27% |
| Iniciação de medicamentos para baixar PIO em qualquer visita* | 5% | 5% | 3% | 28% |
| *Nº de olhos com ≥1 dos parâmetros acima* | 11% | 11% | 7% | 50% |
| Cirurgia a glaucoma** | <1% | 1% | 0 | 1% |

PIO: pressão introcular
*Exclui olhos com medicamentos para baixar a PIO no início do estudo
**Inclui a destruição de dois filtros e dois corpos ciliares

*Elman et al. Ophthalmology 2010;117:1064-77*

# Ensaios Clínicos: DRCR.net

- **33-43% dos doentes não necessitaram de tratamento com ranibizumab no 3º ano**
- **Média de 1-2 injeções no 3ºano**

Table 3. Visits and Treatments before the 3-Year Visit*

| | Ranibizumab Plus Prompt Laser Treatment (n = 144) | Ranibizumab Plus Deferred Laser Treatment (n = 147) |
|---|---|---|
| No. of visits in year 1 | 13 (12, 13) | 13 (12, 13) |
| No. of visits in year 2 | 8 (6, 11) | 10 (6, 12) |
| No. of visits in year 3 | 7 (4, 9) | 8 (4, 11) |
| No. of visits before 3-year visit | 28 (22, 32) | 30 (24, 34) |
| No. of injections in year 1 | 8 (7, 11) | 9 (7, 11) |
| No. of injections in year 2 | 2 (0, 5) | 3 (1, 7) |
| 0 | 45 (31%) | 30 (20%) |
| 1–2 | 41 (28%) | 33 (22%) |
| 3–5 | 28 (19%) | 40 (27%) |
| 6–8 | 17 (12%) | 21 (14%) |
| ≥9 | 13 (9%) | 23 (16%) |
| No. of injections in year 3 | 1 (0, 3) | 2 (0, 5) |
| 0 | 62 (43%) | 48 (33%) |
| 1–2 | 39 (27%) | 31 (21%) |
| 3–5 | 31 (22%) | 37 (25%) |
| 6–8 | 9 (6%) | 20 (14%) |
| ≥9 | 3 (2%) | 11 (7%) |

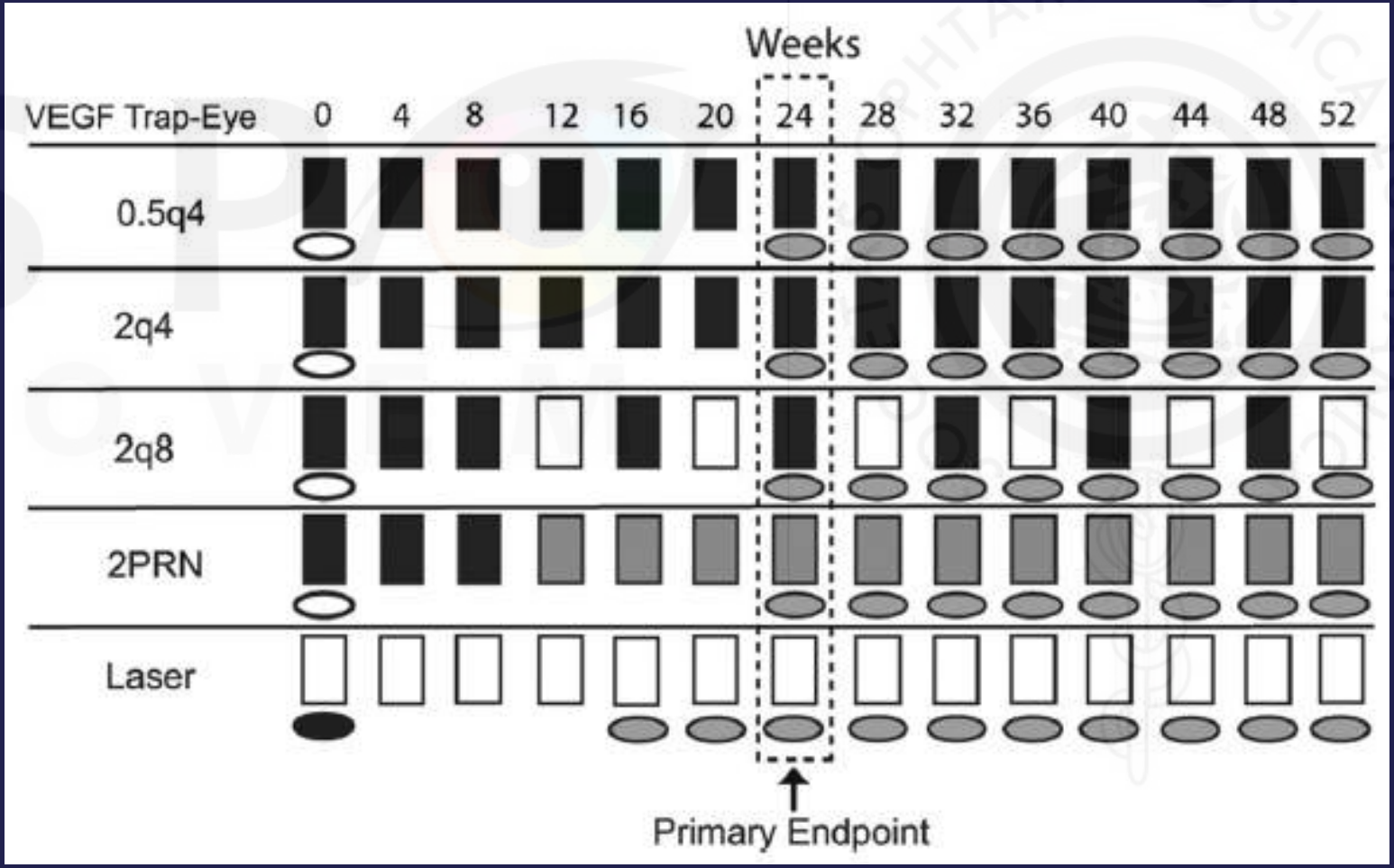
*Elman et al. Ophthalmology 2012*

# Ensaios Clínicos: DRCR.net

- **Manutenção dos ganhos de AV atingidos a 2 anos, ao longo do 3ºano**
- **33-43% dos doentes não necessitaram de tratamento com ranibizumab no 3º ano**
- **Média de 1-2 injeções administradas no 3ºano**
- **Média de injeções em 3 anos é consistente com os dados da extensão do estudo RESTORE, confirmando a diminuição da necessidade de tratamento com ranibizumab ao longo do tempo**
- **O laser diferido tende a resultar em melhores resultados de AV, apoiando assim o papel do ranibizumab como terapêutica de 1ª linha na perda de visão devida a EMD**
- **Doentes pseudofáquicos têm óptima resposta a triancinolona**

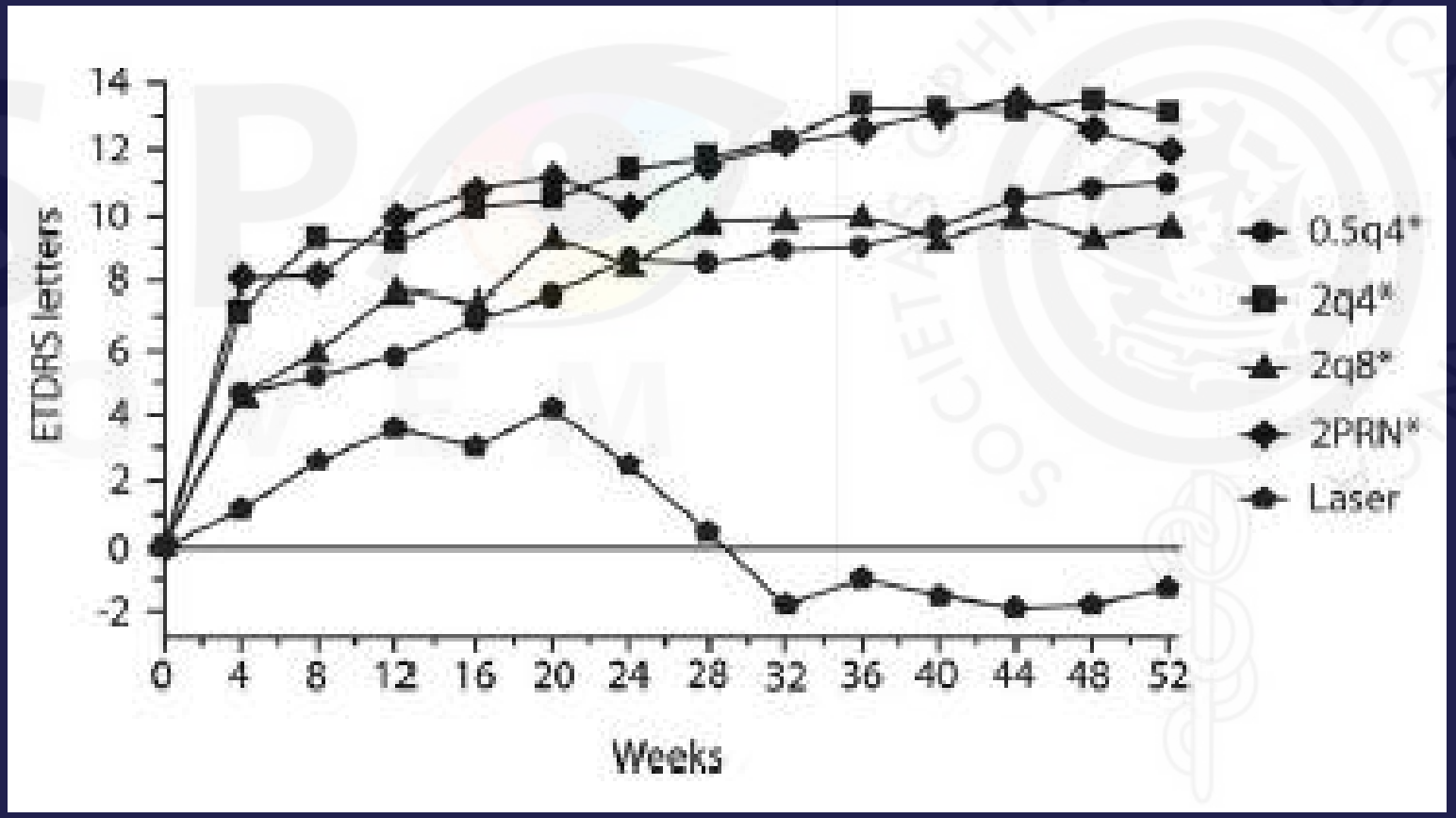
*Elman et al. Ophthalmology 2012*

# Ensaios Clínicos: DA VINCI

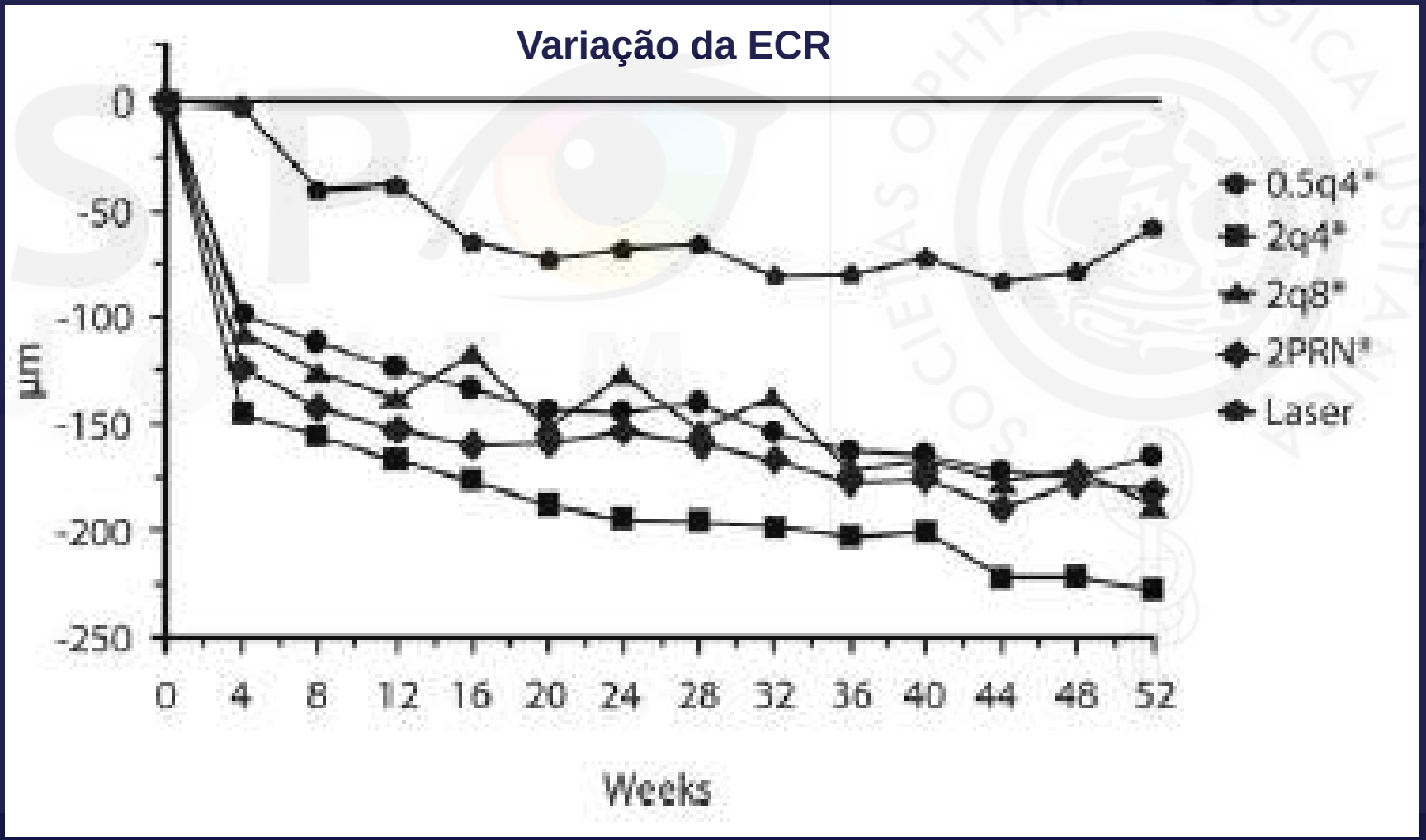



*Do et al. Ophthalmology 2012*

# Ensaios Clínicos: DA VINCI



# Ensaios Clínicos: DA VINCI



# Edema macular diabético

- **Terapêutica anti-VEGF**
  - **Não respondedores….**
  - **Corticoterapia???**

# Ensaios Clínicos: Ozurdex®?

# Edema macular diabético

- Anti-VEGF
- Laser
- Corticoterapia intra-vítrea
  - Catarata
  - Glaucoma


SPO
SOCIEDADE OPHTAMOLOGICA LUSITANICA

# Retinopatia diabética proliferativa

# Panfotocoagulação Laser

- **A Panfotocoagulação retiniana reduz em pelo menos 50% o risco de cegueira em doentes de retinopatia proliferativa**

- **A fotocoagulação panretiniana permite a regressão da neovascularização pré-retiniana ou pré-papilar em 70% a 90% dos casos**

- **Agravamento do edema macular?**

# Panfotocoagulação laser

- Retinopatia diabética proliferativa grave
  - Retinopatia diabética proliferativa leve?
  - Retinopatia diabética não proliferativa grave?

# Anti-VEGF

- Redução muito rápida da NVR
- Não é sustentada
- Cuidado com o descolamento traccional

# Casos Clínicos

# Caso Clínico 1

♂
**55 anos**

**Antecedentes pessoais:**
**- *Sistémicos*: Diabetes mellitus tipo 2 com 2 anos de evolução**

**<u>Abril 2012</u>**
**Recorreu ao SU por hipovisão OE com 3 meses de evolução**

**AV OD CD a 1m**
**AV OE 0.16 cbe**

**Bio OD Catarata densa. Sem outras alterações do SA**
**Bio OE SA sem alterações**

**FO OD e OE Papilas coradas. EMCS. Exsudados duros maculares (OE>OD). MH e MA nos 4 quadrantes (>20). Alguns IRMAs**


SPO
JOVEM
SOCIETAS OPHTAMOLOGICA LUSITANICA


SPO
SOCIEDADE OPHTAMOLOGICA LUSITANICA


SPO
JOVEM
SOCIETAS OPHTAMOLOGICA LUSITANICA


SPO
JOVEM
SOCIETAS OPHTAMOLOGICA LUSITANICA