

Avaliação de fatores prognósticos a curto prazo com o uso de ranibizumabe em pacientes com edema macular diabético

Evaluation of short-term prognostic factors of ranibizumab in patients with diabetic macular edema

Tereza Cristina Moreira Kanadani¹, Bruna Stefane Silva Cotta², Anna Carollina Cardoso Rezende de Souza², Ana Paula de Oliveira Costa², Denise Matos Takahashi²

RESUMO

Objetivo: Investigar fatores prognósticos a curto prazo em pacientes portadores de edema macular diabético (EMD) tratados com injeções intravítreas (IV) de ranibizumabe (RZB). **Métodos:** Estudo descritivo transversal, retrospectivo, analisou-se 41 prontuários de uma clínica privada na cidade de Belo Horizonte - Minas Gerais, do período de agosto de 2016 a maio de 2017. Verificou-se dados gerais e história pregressa de pacientes que receberam IV mensais consecutivas para EMD, investigando-se sexo, idade e presença de tratamento prévio como possíveis fatores prognósticos determinantes nas mudanças na acuidade visual após o procedimento mensal. **Resultados:** No total da amostra, 51,2% eram indivíduos do sexo feminino. A média de idade foi de $64,20 \pm 7,54$ anos. Não houve associação estatisticamente significativa entre idade, gênero ou realização de tratamento prévio e melhora na acuidade visual. **Conclusão:** A principal estratégia de tratamento para o EMD estabelecida atualmente é através das injeções IV que apresentam eficácia comprovada na melhora da acuidade visual. Entretanto, aproximadamente metade dos pacientes não exibem resposta completa ou são refratários a essa abordagem terapêutica. Nesse sentido, o reconhecimento de fatores prognósticos pode ajudar os oftalmologistas a tomar decisões mais individualizadas, decidindo quais pacientes com EMD responderá às terapias anti-VEGF. Tendo em vista que não há estudos para averiguar os efeitos a curto prazo após injeções IV, no contexto apenas dessa melhora visual, esse trabalho se propôs a avaliar os possíveis fatores prognósticos, que se refletem em uma melhor resposta ao tratamento anti-VEGF, a partir da análise da melhor acuidade visual corrigida, em um contexto real da prática oftalmológica.

Descritores: Edema macular; Retinopatia diabética; Ranibizumabe; Acuidade visual, Inibidores da angiogênese

ABSTRACT

Purpose: Study the prognostic factors for short-term visual improvement in patients treated with ranibizumab (IVR) for diabetic macular edema (DME). **Methods:** cross-sectional descriptive study in which 41 electronic medical records of patients who attended in a private medical clinic in Belo Horizonte - Minas Gerais in a period of August / 2016 to May / 2017. It was verified general data and previous history of patients who received consecutive monthly IVR for DME, analyzing sex, age and presence of previous treatment as possible prognostic factors determining the changes in visual acuity measured by the Snellen table after the monthly procedure. **Results:** In the total sample, 51.2% were female subjects. The mean age was 64.20 ± 7.54 years. Age, previous treatment and gender were not correlated with better visual acuity in any time. **Conclusion:** The major strategy of DME treatment nowadays is intravitreal injections, which have proved to be an effective way of visual acuity improvement. However, many patients do not exhibit the expected outcome or are refractory to treatment. Aiming to predict the treatment efficacy in short term - also to provide the patient a reasonable expectation about the outcome - based on prognostic factors, new clinical studies are necessary since there are so few that approach this subject - such an important treatment of a very prevalent disease.

Keywords: Macular edema; Diabetic retinopathy; Ranibizumab; Visual acuity; Angiogenesis inhibitor

¹ Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

² Curso Acadêmicos de Medicina, Faculdade de Medicina Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 07/02/2018 - Aceito para publicação em 22/03/2018.

INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética (RD) é uma das principais causas de perda da visão, singularmente através do edema macular diabético (EMD). Estima-se que, após 15 anos de evolução da doença, 80% dos portadores de diabetes mellitus (DM) tipo 2 e 97% dos DM tipo 1 apresentem algum grau de retinopatia.^(1,2) No Brasil, contabiliza-se que metade dos portadores de DM sejam afetados por RD.⁽³⁾ Com sua evolução arrastada e progressiva, a retinopatia diabética leva à cegueira em grande porcentagem dos casos.^(4,5) O rigoroso controle glicêmico e da pressão arterial, bem como o exame oftalmológico periódico são os principais fatores para prevenir a ocorrência de EMD. Quanto ao tratamento atualmente disponível, destaca-se a fotocoagulação a laser. Entretanto, estudos clínicos demonstram que os antiangiogênicos por via intravítrea também apresentam eficácia no tratamento de pacientes com EMD.⁽⁶⁾

No EMD, a decomposição da barreira hematorretiniana interna provoca extravasamento de proteínas, lipídios e fluidos na retina que excede a cinética de depuração, causando edema macular e dano visual. Embora o tratamento com laser tenha sido uma estratégia estabelecida de cuidados para EMD, diminuindo a perda de visão em comparação com pacientes não tratados, o efeito benéfico tem sido limitado. No entanto, muitos estudos randomizados recentes forneceram evidências de que injeções intravítreas (IV) podem melhorar significativamente a acuidade visual de pacientes com EMD, o que mudou drasticamente a estratégia para o tratamento dessa patologia em vários centros oftalmológicos,⁽⁷⁾ revolucionando ainda mais desde que o ranibizumabe foi aprovado como primeiro agente anti-VEGF.⁽⁸⁾

Atualmente, a eficácia do ranibizumabe para EMD é inquestionável uma vez que muitos estudos indicaram uma validade clara com seu uso, incluindo o protocolo DRCR.net I, RIDE e RISE, READ 2, RESOLVE, RESTORE e REVEAL.⁽⁹⁻¹¹⁾ Apesar de os anti-VEGF serem eficazes na maioria dos pacientes com EMD, aproximadamente 40% a 50% dos pacientes não possuem resposta completa ou são refratários à essa abordagem terapêutica. Até o momento, não existem métodos confiáveis para determinar quais pacientes com EMD são potencialmente responsivos ou não-responsivos à terapia anti-VEGF.⁽¹²⁾

A capacidade de determinar quais os doentes com EMD reagirá ou não às terapias intravítreas ajudaria a identificar pacientes que necessitam de estratégias de tratamento alternativas. Nesse sentido, determinar o prognóstico dos pacientes com mais precisão, pode conduzir ao desenvolvimento de terapias mais individualizadas para pacientes com EMD.⁽⁶⁾ É nesse contexto que o presente trabalho delimita seu objetivo, ao investigar uma relação entre fatores prognósticos, como idade, sexo, faixa etária e tratamento prévio, e uma melhor resposta ao tratamento anti-VEGF, a partir da análise da melhor acuidade visual corrigida (MAVC), em um contexto real de prática oftalmológica.

MÉTODOS

Foi realizado o estudo descritivo transversal, retrospectivo, com base na consulta de 41 prontuários eletrônicos de pacientes atendidos em uma clínica privada da cidade de Belo Horizonte - Minas Gerais, no período de agosto de 2016 a maio de 2017.

De acordo com os dados e protocolos da clínica onde se viabilizou o tratamento, as injeções IV foram administradas de forma estéril (0,5 mg/0,05mL) utilizando uma agulha de calibre 30. Antes da injeção, a paracentese da câmara anterior foi realizada usando uma agulha de calibre 27 para evitar o aumento pressão intraocular. Foram prescritos profilaticamente antibióticos tópicos durante uma semana após a injeção IV.

A pesquisa foi realizada de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que diz respeito às diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) Ciências Médicas –MG sob o número de protocolo CAAE 79321917.9.0000.5134.

Em função da especificidade da pesquisa (dados de prontuários médicos) não foi possível a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de cada paciente, mas foi realizado um Termo de Compromisso na Utilização de Dados.

A análise de prontuários se baseou nas variáveis: gênero, faixa etária, doença de base, melhor acuidade visual sem correção, data das aplicações das injeções, tratamento clínico e cirúrgico prévio, sobretudo com agentes anti-VEGF. A acuidade visual foi avaliada de acordo com a tabela de Snellen em todos os pacientes.

Os critérios de inclusão foram os prontuários de pacientes adultos, com idade maior ou igual a 45 anos, portadores EMD, que usaram ranibizumabe. Foram excluídos aqueles prontuários que não apresentaram diagnóstico confirmado ou possuíam descolamento macular relacionada à idade (DMRI) e/ou outras patologias não especificadas, totalizando a exclusão de 24 prontuários (Figura 1).

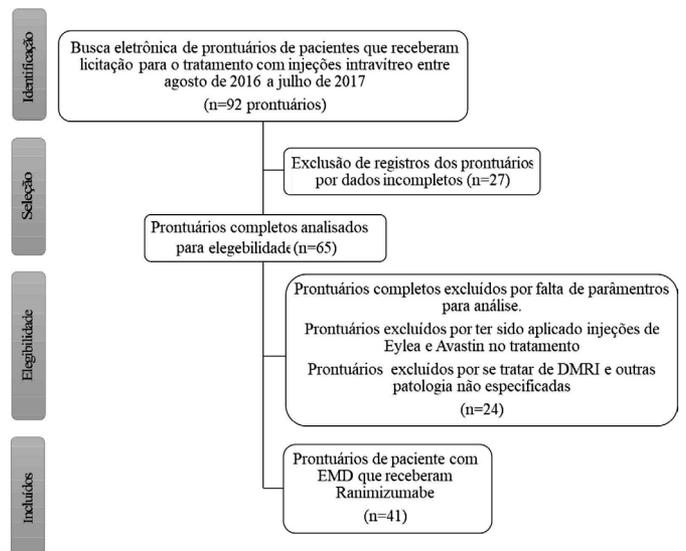


Figura 1: Seleção de prontuários analisados no estudo

Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como contagens e percentuais, e as numéricas como média \pm desvio-padrão. As variáveis numéricas foram submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Para avaliar a associação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado de independência ou o teste exato de Fisher. A análise foi desenvolvida no programa gratuito R versão 3.3.2 e foi adotado nível de significância de 5%.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 41 pacientes portadores de EMD que receberam apenas injeções de ranibizumabe, dos quais 51,2% eram do sexo feminino. A média de idade foi $64,20 \pm 7,54$ anos, sendo que 39% dos pacientes tinham entre 45 e 60 anos. O percentual de pacientes que receberam aplicações no olho direito foi de 80,5%; no olho esquerdo 95,1%; e em ambos os olhos, 75,6%. Apenas 9,8% dos pacientes realizaram tratamento prévio (Tabela 1).

Tabela 1
Caracterização dos pacientes da amostra

Variáveis	n=41
Sexo	
F	21 (51,2)
M	20 (48,8)
Idade†	64,20 ± 7,54
45 a 60 anos	16 (39)
61 a 70 anos	14 (34,1)
Mais de 70 anos	11 (26,8)
Aplicações	
Olho direito	33 (80,5)
Olho esquerdo	39 (95,1)
Ambos os olhos	31 (75,6)
Realização de tratamento prévio	4 (9,8)

†Dados apresentados como n (%) e média ± DP

Todas as consultas tiveram um prazo de trinta dias entre elas. Houve aumento dos percentuais de melhora, na segunda e na quarta consulta, no olho direito (57,1% e 60%, respectivamente), e também entre os pacientes do sexo masculino e aqueles com idade entre 61 e 70 anos (Tabela 2).

Tabela 2
Melhora na acuidade visual segundo características gerais dos indivíduos, em olho direito

Variáveis	2ª consulta (n=21) n(%)	3ª consulta (n=20) n(%)	4ª consulta (n=15) n(%)
Total	12 (57,1)	10 (50)	9 (60)
Sexo			
F	7 (63,6)	8 (66,7)	4 (44,4)
M	5 (50)	2 (25)	5 (83,3)
P-valor	0,670 ^F	0,170 ^F	0,287 ^F
Idade			
45 a 60 anos	4 (66,7)	4 (57,1)	4 (66,7)
61 a 70 anos	4 (50)	4 (57,1)	4 (57,1)
Mais de 70 anos	4 (57,1)	2 (33,3)	1 (50)
P-valor	-	-	-
Realização de tratamento prévio	-	-	1 (100)
P-valor	-	-	-

As melhoras foram avaliadas em relação às consultas imediatamente anteriores. Os p-valores referem-se aos seguintes testes: ^Fexato de Fisher e ^oqui-quadrado de independência

Em relação ao olho esquerdo (Tabela 3), houve aumento dos percentuais de melhora, da segunda para a quarta consulta, no geral, entre os pacientes do sexo masculino e entre aqueles que realizaram tratamento prévio. Não houve associação entre a melhora na acuidade visual e sexo, nem entre AV e idade. Também não houve correlação estatística entre melhor AV e realização de tratamento prévio, em nenhum dos olhos.

Tabela 3
Melhora na acuidade visual segundo características gerais dos indivíduos, em olho esquerdo

Variáveis	2ª consulta (n=26) n(%)	3ª consulta (n=18) n(%)	4ª consulta (n=12) n(%)
Total	15 (57,7)	8 (44,4)	7 (58,3)
Sexo			
F	7 (50)	5 (55,6)	3 (37,5)
M	8 (66,7)	2 (25)	5 (83,3)
P-valor	0,452 ^F	0,63 ^F	-
Idade			
45 a 60 anos	8 (61,5)	4 (50)	2 (50)
61 a 70 anos	5 (62,5)	2 (33,3)	3 (60)
Mais de 70 anos	2 (40)	2 (50)	2 (66,7)
P-valor	-	-	-
Realização de tratamento prévio	3(75)	-	1 (100)
P-valor	0,614 ^F	-	-

As melhoras foram avaliadas em relação às consultas imediatamente anteriores. Os p-valores referem-se aos testes ^oqui-quadrado de independência e ^Fexato de Fisher

DISCUSSÃO

Embora a literatura nos apresente bons resultados com a utilização do ranibizumabe para tratamento do EMD, nem todos os pacientes seguem essa premissa. Na prática clínica, há aqueles que respondem mal a esta droga. Sendo assim, é importante que os pacientes saibam o que esperar em relação ao desfecho do tratamento com base no seu estado inicial, levando em consideração certas variáveis, inerentes a cada indivíduo. Infelizmente, poucos estudos se propuseram a avaliar os fatores prognósticos envolvidos na melhora visual e alterações anatômicas após IV para EMD, sendo que os que o fizeram avaliaram os fatores associados apenas aos resultados a longo prazo, com um ou dois anos.⁽¹³⁾

Na prática, percebe-se certa ansiedade por parte dos pacientes, que, preocupados não somente com resultados a longo prazo, desejam saber o que esperar em um curto espaço de tempo, semanas após a intervenção. O estudo realizado por Minami et al.,⁽⁷⁾ mostrou que há correlação significativa entre a mudança na AV observada após um dia de aplicação do RZB IV e um mês. Logo, é possível prever a melhora na AV após um mês medindo diferença após um dia da aplicação. Essa conduta permitiria, pois, que os pacientes soubessem o que esperar do tratamento no primeiro mês. Muitas vezes, ao não perceberem uma melhora, visual ou anatômica evidente, sentem-se frustrados e menos dispostos a dar seguimento a terapia. Sendo assim, tais

fatores, que podem interferir no desfecho do tratamento, foram o foco deste estudo.

A análise estatística do presente estudo mostrou que não houve associação entre a idade e a melhora da acuidade visual, resultado esse que é consistente com o estudo de Channa et al.⁽¹⁴⁾, estudo a longo prazo, que avaliou resultados após 24 meses, que além de não ter mostrado relação entre a idade e alteração na AV, afirmou ainda que pacientes com pior desfecho visual possuíam pior AV basal.

Entretanto, o resultado aqui encontrado se difere de outros dados encontrados na literatura. Lai et al. mostraram que pacientes com idade menos avançada e pior acuidade visual corrigida (MAVC) basal tendem a ter uma melhora mais significativa da acuidade visual após três aplicações mensais de injeções IV para EMD.⁽¹³⁾ Em relação ao primeiro mês após a aplicação IV de RZB, Minami et al.⁽⁷⁾ afirmam que pacientes com pior AV basal tendem a ter maior incremento no desfecho visual, embora não tenha existido relação estatisticamente relevante ($p = 0,06$) entre a AV basal e a melhoria após um mês. Os estudos “DRCR.net”, RISE e RIDE também evidenciaram melhora superior em pacientes mais jovens e com pior MAVC, embora tais estudos tenham realizado uma avaliação a longo prazo. A melhora discrepante observada nesses pacientes pode ser explicada pelo “efeito teto”, visto que aqueles pacientes com pior MAVC tem maior potencial de melhora da acuidade visual.^(9,10,11) Além disso, em comparação com pacientes idosos, a mácula em pacientes jovens pode ser capaz de tolerar melhor o fluido sem incorrer em perda de potencial visual. A idade jovem previu um bom ganho visual em pacientes tratados com ranibizumabe, assim como também foi preditiva de maior benefício de acuidade visual no estudo de tratamento EMD realizado pela Rede de Pesquisa Clínica de Retinopatia Diabética (DRCR.net).⁽¹⁵⁾

Apesar de os homens terem apresentado melhora importante nos olhos direito e esquerdo quando se analisa os dados e cada consulta isoladamente, não houve significância estatística em relação ao sexo como fator determinante para melhora da acuidade visual. No estudo de Channa et al.⁽¹⁴⁾, houve maior porcentagem de mulheres ($p = 0,03$, em análise univariada) no grupo com pior desfecho visual (59%) quando comparado ao grupo com melhor desfecho (35%). Lai et al. demonstraram que os homens foram mais propensos, quando comparados às mulheres, a ter uma MAVC final de 20/40 ou melhor.⁽¹³⁾ Em uma análise semelhante dos pacientes no estudo de DRCR.net, as mulheres se mostraram mais predispostas do que os homens a ter um pior desfecho visual na análise univariada, mas isso não foi significativo na análise multivariada. Se estudos futuros confirmarem, de fato, a existência de uma diferença relacionada ao gênero no resultado visual para pacientes com EMD tratados com anti-VEGF, estaremos diante de uma grande questão, já que essa discrepância poderia sugerir uma interação hormonal - que abriria novas vertentes de estudo em relação aos mecanismos moleculares envolvidos no EMD.^(15,16)

Não houve, também, associação da melhora da acuidade visual com a realização prévia de tratamentos ($p = 0,614$).

O fato de que todos os olhos foram tratados por um único médico é tanto uma vantagem como também uma limitação. Por um lado, fornece padrões de prática homogêneos para indicações de acompanhamento e tratamento, mas por outro lado, é uma fonte potencial de viés. A gestão de seguimento baseou-se na avaliação subjetiva do médico assistente, mas também na disponibilidade dos pacientes em condições reais. Um regime de tratamento mais ativo provavelmente teria produzido um melhor resultado visual.

Um olhar crítico sobre o estudo permite concluir que por se tratar de uma análise retrospectiva utilizando prontuários, a pesquisa de outros fatores prognósticos relacionados ao estado geral e outros dados dos pacientes fica comprometida. Além disso, provavelmente a observação de uma amostra maior nos daria uma visão melhor em relação aos fatores estudados. Ademais, não foi possível excluir as influências do curso da doença natural antes da injeção IV sobre os resultados finais.

CONCLUSÃO

Ao tratar o EMD, a natureza sistêmica do diabetes deve sempre ser mantida em mente pelo oftalmologista retinólogo. Uma avaliação multidisciplinar entre médicos de diferentes especialidades é necessária para maximizar os resultados do tratamento. Em conclusão, a inibição do VEGF desempenha um papel fundamental no tratamento da maculopatia diabética. O ranibizumabe intravítreo em vários esquemas de tratamento mostrou-se seguro e eficaz no tratamento de EMD. As complicações oculares graves são raras, embora ainda haja considerações quanto à segurança cardiovascular sistêmica em grupos específicos de pacientes. A inibição de VEGF também deverá desempenhar um papel significativo no tratamento da retinopatia diabética em pacientes com e sem EMD. O ranibizumabe intravítreo revolucionou o tratamento da maculopatia diabética nos últimos anos e provou sua eficácia em ensaios clínicos múltiplos e na prática clínica diária.

Nesse trabalho, não foi possível concluir definitivamente se os efeitos a curto prazo de uma injeção IV estão correlacionados aos fatores prognósticos analisados, como idade, gênero e presença de tratamento prévio. Assim, o questionamento levantado por outros autores¹⁵, de possíveis interações hormonais, distinta entre homens e mulheres, envolvidos na evolução da doença com as aplicações de IV, não puderam ser elucidadas. É necessária, pois, a realização de estudos randomizados que avaliem se os efeitos a curto ou longo prazo de uma injeção IV podem ser previsíveis com base na faixa etária, gênero e outras características dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, Demets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(4):520-6.
2. Silva VB, Temporini ER, Moreira FD, Kara-Jose N. Tratamento da retinopatia diabética: percepções de pacientes em Rio Claro (SP) - Brasil. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68(3):363-8.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Estatísticas [Internet]. [citado 2017 Ago 20]. Disponível em: <http://www.portalweb01.saude.gov.br/saude/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?Co_seq_noticia=HYPERLINK>.
4. Hirata CA, Fang T, Casella AM, Elieser M, Abujamra S. Prevalência de retinopatia em uma população de diabéticos. *Arq Bras Oftalmol.* 1986;49(1):31-3.
5. Fickweiler W, Schauvlieghe AM, Schlingemann RO, Maria Hooymans JM, Los LI, Verbraak FD; BRDME Research Group. Predictive Value of Optical Coherence Tomographic Features in The Bevacizumab and Ranibizumab Inpatients with Diabetic Macular Edema (Brdme) Study. *Retina.* 2017 Apr 11. doi:10.1097/IAE.0000000000001626.

6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Antiangiogênicos (bevacizumabe e ranibizumabe) no tratamento do edema macular diabético. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2015. (Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. n. 119).
7. Minami Y, Nagaoka T, Ishibazawa A, Yoshida A. Short-term effects of intravitreal ranibizumab therapy on diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol.* 2017; 36(9):1726-32.
8. Dervenis N, Mikropoulou Am, Tranos P, Dervenis P. Ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema: a review of the current status, Unmet Needs, and Emerging Challenges. *Adv Therapy.* 2017;34(6):1270-82.
9. ETDRS Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1987;94(7):761-74.
10. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4):615-25.
11. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2012;119(4):789-801.
12. Couto JA, Oliveira LA. As principais causas de cegueira e baixa visão em escola para deficientes visuais. *Rev Bras Oftalmol.* 2016; 75(1):26-9.
13. Lai I-A, Hsu W-C, Yang C-M, Hsieh Y-T. Prognostic factors of short-term outcomes of intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(5):765-71.
14. Channa R, Sophie R, Khwaja AA, DV Do, G Hafiz, QD Nguyen, PA Campochiaro, * and The READ-2 Study Group†. Factors affecting visual outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Eye (Lond).* 2014;28(3):269-78.
15. Bressler SB, Qin H, Beck RW, Chalam KV, Kim JE, Melia M, Wells JA 3rd. Diabetic Retinopathy clinical research network factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(9):1153-61.
16. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kambik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003;110(9):1677-82. Review.

Autor correspondente:

Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Tereza Cristina Moreira Kanadani

Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, Brasil

E-Mail: moreirakanadani@hotmail.com