

Tratamento cirúrgico da retinopatia diabética

Surgical management of diabetic retinopathy

Nelson Alexandre Sabrosa¹, Almyr Sávio Sabrosa^{1,2}, Katia Cocaro Gouvea¹, Paiva Gonçalves Filho¹

RESUMO

A retinopatia diabética é a causa mais frequente de cegueira na população ativa nos países desenvolvidos. A prevalência da retinopatia diabética aumenta com a duração da diabetes, e praticamente 100% dos pacientes com diabetes tipo I (DM I) e mais do que 60% dos pacientes com o tipo II (DM II) apresentarão algum sinal de retinopatia após 20 anos. Além de um controle sistêmico rigoroso dos níveis glicêmicos, lipídicos, colesterol e da pressão arterial, o exame oftalmológico de rotina, com a identificação precoce da retinopatia diabética, podem detectar anormalidades em estágios primários, o que possibilita o tratamento ainda na fase inicial do problema; o uso adequado da fotocoagulação e a utilização da terapia antiangiogênica pode reduzir o número de pacientes com hemorragia vítrea ou descolamento tracional da retina. Infelizmente, em vários pacientes, a retinopatia progride mesmo com as melhores condutas tomadas pelo paciente e pelo oftalmologista, embora vários olhos podem se beneficiar com o tratamento cirúrgico, a vitrectomia posterior via pars plana. Esta revisão apresenta as indicações atuais para cirurgia vitreoretiniana em pacientes portadores de retinopatia diabética proliferativa.

Descritores: Retinopatia diabética/cirurgia; Doenças retinianas/cirurgia

ABSTRACT

Diabetic retinopathy is the leading cause of blindness among the working population in the developed world. The prevalence of diabetic retinopathy increases with duration of diabetes, and nearly 100 percent of patients with type I diabetes and more than 60 percent of those with type II have some signs of diabetic retinopathy after 20 years. A number of approaches have proved to be useful in the treatment of diabetic retinopathy, such as laser photocoagulation and tight systemic control of blood glucose, lipids, cholesterol and blood pressure. Unfortunately, in many patients the retinopathy progresses in spite of the best efforts on the part of the patient and of the ophthalmologist. Many such eyes may be helped by vitrectomy surgery, however. About 5 percent of patients with proliferative diabetic retinopathy, as well as carefully selected patients with diabetic maculopathy, require pars plana vitrectomy, despite ostensibly adequate laser treatment and good glycemic and hypertensive control. This article reviews the current indications for vitreous surgery in severe diabetic retinopathy and strategies and techniques employed to minimize surgical complications.

Keywords: Diabetic retinopathy/surgery; Retinal diseases/surgery

¹ Residência em Oftalmologia pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), doutor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP); Setor de Retina e Vítreo Departamento de Oftalmologia 1ª Enfermaria da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil;

^{1,2} Setor de Retina e Vítreo do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo (SP), Brasil.

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Recebido para publicação em: 15/11/2011 - Aceito para publicação em: 16/3/2012

INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética (RD) é a causa mais frequente de cegueira na população economicamente ativa nos países desenvolvidos. A prevalência da RD aumenta com a duração da diabetes⁽¹⁾, e praticamente 100% dos pacientes com diabetes tipo I (DM I) e mais do que 60% dos pacientes com o tipo II (DM II) apresentarão algum sinal de RD após 20 anos. Uma série de condutas já pré-estabelecidas são úteis no tratamento da RD, como a fotocoagulação com laser e a terapia anti-VEGF, além de um controle sistêmico rigoroso dos níveis glicêmicos, lipídicos, colesterol e da pressão arterial^(2,3). Infelizmente, em vários pacientes, a retinopatia progride mesmo com as melhores condutas tomadas pelo paciente e pelo Oftalmologista, embora vários olhos podem se beneficiar com o tratamento cirúrgico, a vitrectomia posterior via *pars plana*⁽⁴⁾. Em torno de 5% dos pacientes com RD proliferativa, como também em alguns pacientes com maculopatia relacionada à diabetes, necessitam da vitrectomia, independente do tratamento à laser (fotocoagulação) adequado, e o bom controle glicêmico e pressórico⁽⁵⁾. Essa revisão ilustra as indicações atuais para cirurgia vítreoretiniana na RD avançada, estratégias e técnicas empregadas para minimizar complicações cirúrgicas.

Patogênese da Retinopatia Diabética

A retinopatia diabética é uma complicação microvascular da diabetes e é caracterizada pela perda funcional dos pericitos e pela oclusão capilar progressiva, ocasionando uma isquemia retiniana e quebra da barreira hemato-retiniana. Isso pode resultar em alterações edematosas na retinopatia diabética não-proliferativa (RDNP) e em proliferação de neovasos e na formação de membranas fibrocelulares contráteis na superfície retiniana na retinopatia diabética proliferativa (RDP)^(6,7).

A perda visual na RDP é causada pela combinação de isquemia retiniana, hemorragia vítrea e/ou descolamento de retina tracional (DRT). Geralmente se inicia com a proliferação neovascular no disco óptico (NVD) e na retina (NVE). O crescimento dos neovasos (NV) ocorrem ao mesmo tempo que a proliferação fibroblástica na interface vitreoretiniana, usando como suporte a hialóide posterior⁽⁸⁾. Contrações subsequentes das membranas fibrocelulares causam tração progressiva nos NV, resultando em hemorragia intravítrea e/ou sub-hialóideia. A tração mais acentuada e generalizada pode-se complicar com um DTR ou a combinação de um descolamento tracional e regmatogênico da retina - descolamento de retina misto (DRTR)⁽⁹⁾.

Indicações de Cirurgia na RDP

A vitrectomia posterior via *pars plana* (VVPP) para tratar as complicações da RDP foi descrita pela primeira vez há mais de 25 anos⁽¹⁰⁾. A VVPP permite a remoção de opacidades do meio, como a hemorragia vítrea além de proporcionar a liberação de eventuais trações vitreoretinianas. Além disso, a fotocoagulação retiniana no intraoperatório ajuda a estabilizar o processo vasoproliferativo intraocular^(9,11). A ultrassonografia ocular em pacientes com opacidades densas é imprescindível para se fazer o diagnóstico de descolamento de retina e para diferenciar o DRT e DRTR (DR misto) no pré-operatório. Embora a acuidade visual final após a vitrectomia pode variar muito, a maioria dos pacientes se beneficiam do procedimento^(12,13).

Hemorragia Vítrea

A hemorragia vítrea é a complicação mais frequente da RDP, a qual pode ocasionar uma redução importante na acuidade visual além de interferir no exame e tratamento do paciente. Em pacientes

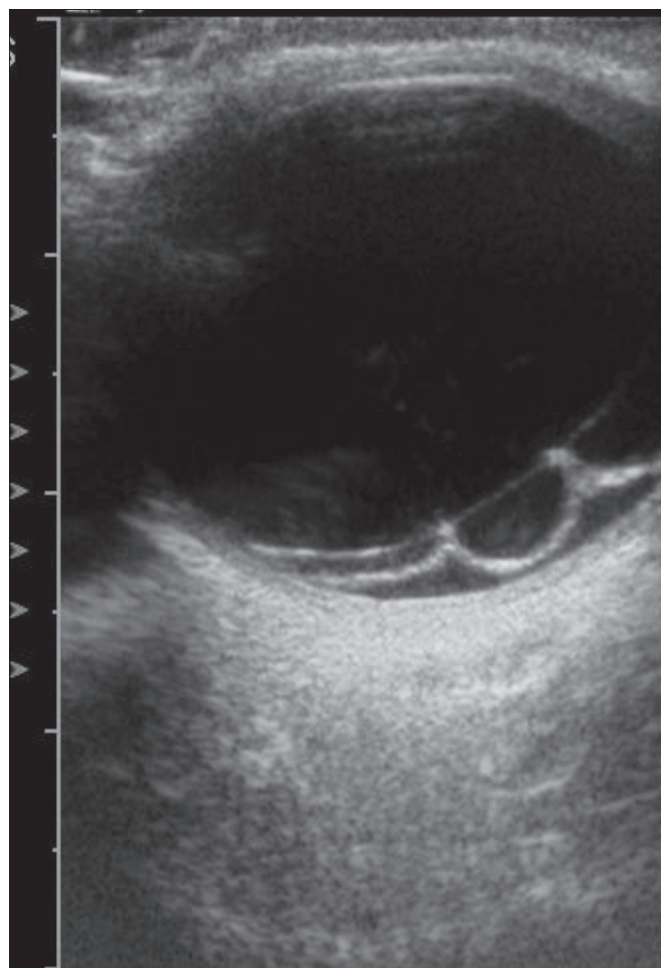


Figura 1: Ultrassonografia: descolamento de retina tracional (DRT)

com DM II, a hemorragia vítrea recente pode ser tratada de forma conservadora, na esperança de uma resolução espontânea para que o tratamento com laser possa ser realizado. A hemorragia vítrea crônica e persistente (maior do que 3 meses) pode ser indicação de VVPP e endofotocoagulação. Em contraste, o "Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study" (DRVS) mostrou um evidente benefício na cirurgia precoce em pacientes com DM I, já que esses pacientes tendem a uma proliferação fibrovascular mais agressiva^(14,15). O DRVS mostrou também que 25% dos pacientes submetidos à vitrectomia precoce recuperam uma boa acuidade visual, em torno de 20/40 ou melhor, comparados a 15% dos pacientes tratados convencionalmente⁽¹⁵⁾. Embora tenha havido um maior risco ligado ao tratamento, é importante ressaltar que a técnica cirúrgica evoluiu consideravelmente desde a conclusão desse estudo (ex. uso do endolaser).

A vitrectomia precoce também pode ser considerada em casos de hemorragia vítrea retro-hialóideia, já que nesse espaço o sangue tende a ser reabsorvido mais lentamente do que quando ele atravessa a hialóide posterior para cavidade vítrea. O tempo certo para a cirurgia é também influenciado pela condição do olho contralateral e a presença de outras alterações, como DRT com envolvimento macular e/ou a presença de glaucoma neovascular (figura 1). Nesta última situação, a espera para a absorção da hemorragia pode causar danos irreversíveis.

Outros fatores, que também podem ser usados como indicação para cirurgia precoce são a falta de fotocoagulação prévia e ocasionalmente pacientes que necessitam de uma recuperação visual rápida (ex. trabalho/profissão que requer boa estereopsia)⁽¹⁶⁾.

Descolamento de Retina

O descolamento de retina tracional (DRT) envolvendo a fóvea causa uma perda visual importante e é uma indicação comum de cirurgia em pacientes com RDP (figura 2). Uma recente publicação ilustrou que em olhos com DRT com envolvimento macular, 57% alcançaram uma acuidade visual melhor ou igual a 20/400, enquanto que em olhos sem descolamento macular, 84% alcançaram uma acuidade visual melhor ou igual a 20/400⁽¹³⁾.

A urgência para realização da cirurgia vitreoretiniana varia de paciente para paciente, porém na maioria dos pacientes esse tipo de procedimento é melhor planejado quando todas as condições, como centro cirúrgico, equipe médica e material estão disponíveis. Olhos com história recente de descolamento foveal, têm uma chance melhor de recuperação visual quando comparados a olhos com história mais antigas, mesmo que um bom resultado anatômico seja alcançado⁽¹⁷⁾.

Os DRTs fora da área macular podem ser monitorados de maneira conservadora, já que se mantêm estáveis e o risco de complicações intraoperatória ou pós-operatória podem ser inaceitáveis⁽¹⁸⁾. Outro estudo mostrou que somente 14% dos olhos com DRT extramacular tiveram perda visual em um ano⁽¹⁹⁾. De qualquer maneira, a VVPP deve ser considerada eventualmente, mesmo antes do comprometimento macular, quando a fotocoagulação não pode ser realizada devido à hemorragia vítrea ou à presença de tecido fibrovascular sobre a superfície retiniana, ou quando a progressão do descolamento tracional paramacular for documentado.

O descolamento de retina misto (DRTR) é relativamente incomum e pode ocorrer tanto durante o estágio da proliferação fibrovascular quanto numa complicação tardia. Na maioria dos casos, as roturas retinianas se localizam na região posterior ao equador e são frequentemente associadas a membranas fibrovasculares altamente aderentes. Esse tipo de descolamento progride rapidamente, resultando em uma configuração bolhosa do fluido sub-retiniano, estendendo-se até a ora serrata. A VVPP imediata geralmente é necessária, com o objetivo de liberar as trações vitreoretinianas, para que então a fotocoagulação seja realizada ao redor das roturas, uma vez que a retina esteja aplicada com o uso de um tamponante intraocular, como por exemplo ar, gás ou óleo de silicone⁽²⁰⁾.

Indicações Cirúrgicas na Retinopatia Diabética Não-Proliferativa (RDNP)

Edema Macular

O edema macular diabético (EMD) ou o espessamento retiniano é a principal causa de diminuição da acuidade visual em pacientes com Diabetes Mellitus. Enquanto que a patogênese do EMD é multifatorial, o vítreo pode contribuir para o desenvolvimento do EMD em alguns casos⁽²¹⁾. Vazamento vascular e isquemia são responsáveis por grande parte da perda visual relacionada à maculopatia diabética. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), considerado o fator de crescimento mais importante, causa uma quebra na barreira hemato-retiniana interna, resultando em aumento na permeabilidade vascular retiniana e edema retiniano⁽²²⁾. Enquanto que a retina saudável também contém VEGF, as mudanças induzidas pela diabetes causam uma alteração na sua regulação⁽²³⁾. Desse modo, os níveis de VEGF estão bem elevados em olhos com EMD⁽²⁴⁾.

O papel do vítreo no desenvolvimento do EMD ainda não está totalmente compreendido, mas é intrigante que estudos que avaliam a história natural, o edema macular parece se resolver seguido da separação vitreomacular espontânea. Enquanto que

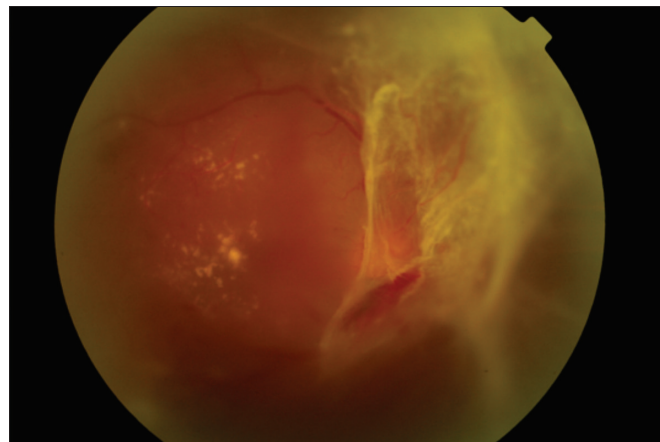


Figura 2: Olho direito de um paciente com descolamento de retina tracional com envolvimento macular

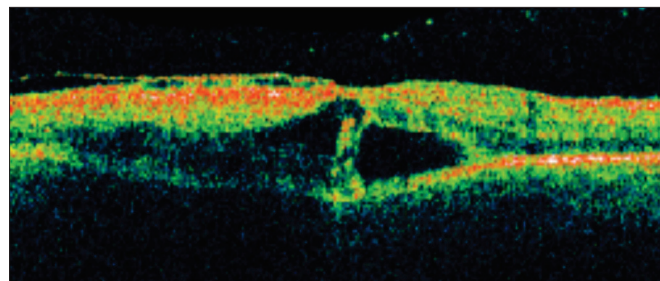


Figura 3: Tomografia de coerência óptica (OCT): hialóide posterior esticada/espessada em um paciente com retinopatia diabética.

a VVPP mostrou resultados anatômicos e funcionais positivos em olhos com membrana hialóide posterior esticada/espessada (MHE) e tração macular (figura 3)^(21,25), outros estudos sugerem que a VVPP pode também ser útil em casos sem nenhuma evidência clínica de tração. Acredita-se que a com a remoção do córtex vítreo, com ou sem remoção (*peeling*) da membrana limitante interna (MLI), a liberação de trações vitreomaculares subclínicas, melhora a oxigenação retiniana e/ou reduz a concentração de fatores de crescimento (ex. VEGF) no segmento posterior, além de outras citocinas liberadas pela retina isquêmica^(26,27).

Em um estudo controlado, randomizado, comparando a VVPP com remoção da MLI versus fotocoagulação com laser focal, não houve nenhuma diferença nos resultados anatômicos ou funcionais entre as duas modalidades de tratamento⁽²⁸⁾. Um estudo piloto, randomizado com pacientes com EMD sem tração macular também não mostrou nenhum benefício visual ou na redução da espessura macular⁽²⁹⁾.

Técnicas Cirúrgicas

Quando há hemorragia vítrea, a VVPP padrão é realizada primeiramente e a hialóide posterior identificada; se houver uma grande quantidade de sangue atrás da hialóide posterior, cria-se uma pequena abertura na mesma para que o sangue retrohialóideo possa ser aspirado, permitindo então que se tenha uma visão adequada da retina⁽³⁰⁾. É fundamental que seja liberado qualquer tipo de tração por membranas pré-existentes na retina. Geralmente essas membranas são vascularizadas, logo elas não podem ser simplesmente removidas da superfície retiniana, já que isso pode resultar em hemorragias significativas e/ou roturas na retina^(30,31). As principais técnicas cirúrgicas de manipulação de tecidos fibróticos epirretinianos são a segmentação,

delaminação, ressecção em bloco (en bloc) e a dissecação bimanual, empregadas na cirurgia de vitrectomia no paciente diabético^(30,31,32).

Segmentação

A segmentação baseia-se na dissecação de fibroses epirretinianas, geralmente com o uso de tesouras verticais ou com a própria ponteira do vitreóforo. Inicialmente remove-se a hialóide posterior 360 graus seguida pela identificação de plano de clivagem entre a retina e as membranas fibróticas. Reduz-se a tração tangencial com auxílio da tesoura, cortando as membranas e separando-as dos epicentros. A técnica é empregada para liberação de trações circunferenciais quando outros métodos, como a delaminação são difíceis devido à mobilidade da retina na presença de roturas. Não é necessário a remoção total das membranas, ficando geralmente no final da cirurgia, pequenas ilhas de fibrose sobre a retina. Isso pode ser considerado uma vantagem dessa técnica, já que esses tecidos fibrovasculares residuais podem tornar a proliferar e sangrar novamente^(30,31,32).

Delaminação

O risco de novo sangramento no pós-operatório pode ser reduzido com a remoção completa das membranas fibrovasculares aderidas à retina. Nessa técnica, a remoção dessa membrana é feita através da dissecação horizontal no plano de clivagem entre a fibrose e a retina. Encontrar o plano de clivagem correto entre a hialóide posterior e a retina próximo do epicentro vascular é crucial, para se evitar roturas iatrogênicas^(30,31). Normalmente são usadas tesouras horizontais o que permite que a membrana fibrótica seja removida completamente. Como na técnica anterior, logo no início do procedimento é feita a retirada da hialóide posterior. Após a remoção, a membrana é removida com o vitreóforo^(30,32,33).

Ressecção em Bloco

A dissecação em bloco utiliza técnicas de delaminação de membranas, porém sem remoção da hialóide. Procura-se de forma delicada a separação da hialóide posterior mantendo-se aderida aos tecidos fibróticos e a base vítrea. O diferencial nessa técnica é a manutenção da hialóide intacta. Uma pequena abertura na hialóide posterior, parcialmente descolada, é realizada para que então uma tesoura horizontal possa ser introduzida no espaço retro-hialóideo. O uso desta técnica aproveita a tração anteroposterior da hialóide como auxiliar na remoção das membranas. Toda a hialóide e o tecido fibrótico são removidos em bloco, utilizando-se pinças e tesouras, e depois os tecidos separados são cortados e aspirados pela sonda de vitrectomia^(32,33).

Dissecação Bimanual

Nos descolamentos mistos pode ser útil a combinação da delaminação e da segmentação, devido à dificuldade de separar completamente as membranas fibróticas de uma retina descolada. A técnica de dissecação bimanual pode ser empregada em casos complexos com a utilização de uma iluminação/fonte de luz auxiliar, o que permitirá ao cirurgião o uso de dois instrumentos para dissecação^(30,32).

Com o avanço dos sistemas e aparelhos de vitrectomia, principalmente com as aberturas mais distais das sondas de vitrectomia, a maioria das membranas e cirurgias de DRT podem ser realizadas com a sonda do vitreóforo. A sonda de vitrectomia fica posicionada próximo das membranas, e por meio de corte e aspiração, retira-se as mesmas da superfície retiniana, com toda cautela para não provocar roturas iatrogênicas.

A finalidade é alcançar os melhores resultados em benefício do paciente; enfim, uma combinação das técnicas previamente descritas pode ser utilizada.

Laser (Fotocoagulação)

A endofotocoagulação é sempre empregada até mesmo em olhos previamente tratados com panfotocoagulação, com o objetivo de diminuir o estímulo neovascular e minimizar hemorragias recorrentes ou retardar novos sangramentos. Uma avaliação de toda retina periférica é realizada antes do final da cirurgia, na tentativa de se identificar qualquer tipo de rotura retiniana pré-existente ou iatrogênica (ex. roturas nas esclerotomias). Caso seja encontrado alguma rotura, a mesma deve ser tratada com fotocoagulação ou com crioterapia, associada ao uso de algum agente tamponante (ex. ar, gás expensor ou óleo de silicone). Em um estudo prospectivo de 174 vitrectomias consecutivas, 39% dos olhos apresentaram rotura retiniana; 27% das roturas eram posteriores, e ocorreram durante dissecação das membranas, enquanto que 17% desses olhos apresentaram roturas no sítio das esclerotomias. No total, 49% desses olhos necessitaram de algum agente tamponante: 8% ar, 24% SF6, 10% C3F8 e 7% óleo de silicone⁽¹³⁾.

Vitrectomia no Edema Macular Diabético (EMD)

A VVPP para o EMD pode ser realizada com ou sem a remoção da membrana limitante interna. A cromovitrectomia com corantes como a indocianina verde e o azul brilhante, pode ser utilizada durante a vitrectomia, com a finalidade de corar a membrana limitante interna e melhorar a sua visualização.

Um estudo comparativo de vitrectomia para o tratamento do edema macular difuso clinicamente significativo, demonstrou uma melhora estrutural na Tomografia de Coerência Óptica (OCT) - espessamento foveal e melhora significativa no volume macular - porém uma melhora limitada da acuidade visual no décimo segundo mês de pós-operatório⁽³⁴⁾.

Terapia Antiangiogênica

Os antiangiogênicos foram introduzidos na prática oftalmológica há poucos anos para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade. Diversos estudos vêm também demonstrando o benefício de sua utilização na retinopatia diabética proliferativa^(35,36). Esses estudos descrevem a utilização do ranibizumabe e do bevacizumabe, como monoterapia, em pacientes com hemorragia vítrea ou como preparação para realização de vitrectomia. Nas hemorragias vítreas, com o possível bloqueio temporário da atividade neovascular, parece haver um favorecimento na absorção da hemorragia vítrea. Em casos mais complicados, com proliferação fibrovascular e DRT, essas drogas parecem exercer um papel importante na rápida involução da neovascularização da retina e íris, bem como facilitar a remoção das membranas, diminuindo diretamente o sangramento intraoperatório⁽³⁷⁻³⁹⁾. Alguns casos mostram piora do DRT ou mesmo surgimento de DR regmatogênico associado, após à administração dos antiangiogênicos. Essas complicações geralmente surgem devido a contração vítrea nas primeiras 2 a 3 semanas, sendo importante a realização da vitrectomia num período de até duas semanas após a injeção do antiangiogênico^(38,40).

Complicações Cirúrgicas

As principais complicações cirúrgicas em pacientes diabéticos submetidos à VVPP incluem a hemorragia vítrea recorrente, descolamento de retina regmatogênico (DRR), *rubeosis iridis* e glaucoma neovascular.

A hemorragia vítrea no pós-operatório imediato é comum

e geralmente se resolve de forma espontânea após algumas semanas. A hemorragia vítrea no pós-operatório tardio ocorre apenas em 10% dos olhos diabéticos, e pode estar relacionada à proliferação neovascular na base vítrea, normalmente no local das esclerotomias. Uma publicação recente mostrou que a complicação pós-operatória mais comum foi a hemorragia vítrea, a qual ocorreu em 22% dos olhos⁽¹³⁾. Crioterapia anterior, endofotocoagulação confluyente e posterior à ora serrata e laser transescleral podem reduzir o risco de crescimento fibrovascular e hemorragia recorrente⁽⁴¹⁾. A realização de ecografia periódica, em olhos sem possibilidade de visualização do fundo de olho, deve ser realizada para excluirmos a presença de descolamento de retina. O descolamento de retina regmatogênico (DRR) após a vitrectomia, geralmente é devido às roturas retinianas não encontradas no intraoperatório e requer tratamento cirúrgico de urgência na tentativa de se prevenir o desenvolvimento da vitreoretinopatia proliferativa (PVR) e/ou *rubeosis iridis*^(14,42). Em outro estudo, uma incidência de 4,7% de DRR foi encontrado⁽⁴³⁾. O risco de DRR após a vitrectomia em pacientes diabéticos parece estar diminuindo, provavelmente devido ao uso de sistemas de visualização de grande angular, que permitem uma avaliação mais detalhada e precisa de retina periférica^(43,44), e dos novos sistemas de vitrectomia de 23-gauge e 25-gauge^(45,46). O descolamento de retina associa-se a *rubeosis iridis* em até 83% dos casos⁽³²⁾.

O glaucoma neovascular apresenta taxa de incidência variável, de acordo com a gravidade pré-operatória do caso, podendo chegar até 20% dos casos operados⁽³²⁾.

No segmento anterior, defeitos epiteliais da córnea também tornaram-se menos comuns, devido à introdução dos sistemas de visualização de não-contato (ex. BIOM). Embora a catarata nuclear se desenvolve normalmente após a VVPP, isso é menos comum em pacientes diabéticos. Uma publicação, demonstrou uma incidência da remoção da catarata em 15% após VVPP em pacientes diabéticos, comparado a 66% e 53% após vitrectomia para tratamento do buraco macular e da membrana epirretiniana respectivamente⁽⁴⁷⁾. A cirurgia combinada de VVPP e facoemulsificação com implante de lente intraocular (facovitrectomia) está ganhando popularidade. Entretanto, não está recomendada para pacientes com isquemia retiniana acentuada, *rubeosis iridis* e em pacientes com DRT⁽⁴⁸⁾.

Considerações Finais

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 150 milhões de indivíduos são atualmente afetados pela diabetes, número que pode duplicar nos próximos 10/15 anos. A retinopatia diabética é a principal causa de cegueira nos países industrializados entre as populações ativas, correspondendo a 30% dos pacientes cegos. O diagnóstico precoce e o tratamento oportuno podem reduzir em mais de 80% diagnóstico precoce e o tratamento oportuno podem reduzir o risco de cegueira entre aqueles pacientes.

Nos últimos anos, publicou-se inúmeros avanços no tratamento da retinopatia diabética, graças a estudos multicêntricos e novas perspectivas de melhores resultados que apareceram com o advento de melhores técnicas cirúrgicas, equipamentos mais modernos e novas medicações para aplicações intravítreas.

REFERÊNCIAS

1. Lein R, Klein BE, Moss SE, CVruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998; 105(10):1801-15.
2. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86. Comment in *N Engl J Med*. 1994;330(9):642. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1751-2; author reply 1751-2. *N Engl J Med*. 1994;330(9):641-2. *N Engl J Med*. 1994;330(9):641; author reply 642. *ACP J Club*. 1994;120 Suppl 2:30-1. *N Engl J Med*. 1993;329(14):1035-6.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53. Erratum in *Lancet* 1999;354(9178):602.
4. Helbig H, Sutter FK. Surgical treatment of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;242(8):704-9. Review.
5. Flynn HW Jr, Chew EY, Simons BD, Barton FB, Remaley NA, Ferris FL 3rd. Pars plana vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. ETDRS report number 17. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1992;99(9):1351-7.
6. Arnos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med*. 1997;14 Suppl 5:S1-85.
7. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1464-74.
8. Gotzaris EV, Lit ES, D'Amico DJ. Progress in vitreoretinal surgery for proliferative diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol*. 2001;16(1):31-40. Review.
9. Mason JO 3rd, Colagross CT, Halem T, Fuller JJ, White MF, Feist RM, et al. Visual outcome and risk factors for light perception and no light perception vision after vitrectomy for diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(2):231-5.
10. Smiddy WE, Flynn HW Jr. Vitrectomy in the management of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 1999;43(6):491-507.
11. Two-year course of visual acuity in severe proliferative diabetic retinopathy with conventional management. Diabetic Retinopathy Study (DRVS) report #1. *Ophthalmology*. 1985;92(4):492-502.
12. Thompson MJ, Ip MS. Diabetic macular edema: a review of past, present, and future therapies. *Int Ophthalmol Clin*. 2004;44(4):51-67. Review.
13. Yorston D, Wickham L, Benson S, Bunce C, Sheard R, Charteris D. Predictive clinical features and outcomes of vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(3):365-8.
14. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(7):958-64. Erratum in *Arch Ophthalmol* 1990;108(10):1452.
15. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(11):1644-52.
16. Michels RG. Proliferative diabetic retinopathy: pathophysiology of extraretinal complications and principles of vitreous surgery. *Retina*. 1981;1(1):1-17.
17. Cohen HB, McMeel JW, Franks EP. Diabetic traction detachment. *Arch Ophthalmol*. 1979;97(7):1268-72.
18. D'Amico DJ. Diabetic traction retinal detachments threatening the fovea and panretinal argon laser photocoagulation. *Semin Ophthalmol* 1991;6(1):11-8.
19. Charles S, Flinn CE. The natural history of diabetic extramacular traction retinal detachment. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(1):66-8.
20. Thompson JT, de Bustros S, Michels RG, Rice TA. Results and prognostic factors in vitrectomy for diabetic traction-rhegmatogenous retinal detachment. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(4):503-7.

21. Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Azuma Y, Takahashi M, Yoshida A. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 1997;104(3):473-8.
22. Qaum T, Xu Q, Jousen AM, Clemens MW, Qin W, Miyamoto K, et al. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(10):2408-13.
23. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1480-7.
24. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, Yeo KT. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1994;118(4):445-50.
25. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol*. 1992;99(5):753-9.
26. Patel JJ, Hykin PG, Schadt M, Luong V, Fitzke F, Gregor ZJ. Pars plana vitrectomy for diabetic macular oedema: OCT and functional correlations. *Eye (Lond)*. 2006;20(6):674-80.
27. Figueroa MS, Contreras I, Noval S. Surgical and anatomical outcomes of pars plana vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. *Retina*. 2008;28(3):420-6.
28. Kumar A, Sinha S, Azad R, Sharma YR, Vohra R. Comparative evaluation of vitrectomy and dye-enhanced ILM peel with grid laser in diffuse diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(3):360-8.
29. Patel JJ, Hykin PG, Schadt M, Luong V, Bunce C, Fitzke F, Gregor ZJ. Diabetic macular oedema: pilot randomised trial of pars plana vitrectomy vs macular argon photocoagulation. *Eye (Lond)*. 2006;20(8):873-81.
30. Aylward B, Sullivan P, Vote B. The video atlas of eye surgery. Vitreoretinal 1: basic techniques. Surrey, UK: Eye Movies; 2005.
31. Kanski JJ, Gregor ZJ. Retinal detachment: a colour manual of diagnosis and treatment. 2nd ed. London: Butterworth-Heinemann Medical; 1995. p. 161.
32. Ávila M, Isaac D. Vitrectomia 20, 23 e 25G. Rio de Janeiro: Cultura Médica; Guanabara Koogan; 2010. p. 203 - 221.
33. Schwatz SD, Alexander R, Hiscott P, Gregor ZJ. Recognition of vitreoschisis in proliferative diabetic retinopathy. A useful landmark in vitrectomy for diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology*. 1996;103(2):323-8.
34. Patel JJ, Hykin PG, Schadt M, Luong V, Fitzke F, Gregor ZJ. Pars plana vitrectomy with and without peeling of the inner limiting membrane for diabetic macular edema. *Retina*. 2006;26(1):5-13.
35. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36(4): 331-5. Comment in *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36 (4):270-1.
36. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*. 2006;26(3):275-8.
37. Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Di Bartolo E, Vento A, Miniaci S, Williams G. Injection of intravitreal bevacizumab (Avastin) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(6): 837-42.
38. Chen E, Park CH. Use of intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2006;26(6):699-700.
39. Ahn J, Woo SJ, Chung H, Park KH. The effect of adjunctive intravitreal bevacizumab for preventing postvitrectomy hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2011;118(11):2218-26.
40. Ribeiro JA, Messias A, Jorge R. Antiangiogenic drugs and advanced proliferative diabetic retinopathy. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(2):143-6.
41. Mason JO 3rd, Colagross CT, Vail R. Diabetic vitrectomy: risks, prognosis, future trends. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17(3):281-5.
42. Charles S. Vitreous microsurgery. Baltimore: Williams & Wilkins; 1981. p. 115.
43. Schrey S, Krepler K, Wedrich A. Incidence of rhegmatogenous retinal detachment after vitrectomy in eyes of diabetic patients. *Retina*. 2006;26(2):149-52.
44. Virata SR, Kylstra JA. Postoperative complications following vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy with sew-on and noncontact wide-angle viewing lenses. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2001;32(3):193-7.
45. Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Belting C. Comparative study between a standard 25-gauge vitrectomy system and a new ultrahigh-speed 25-gauge system with duty cycle control in the treatment of various vitreoretinal diseases. *Retina*. 2011;31(10): 2007-13.
46. Schoenberger SD, Miller DM, Riemann CD, Foster RE, Sisk RA, Hutchins RK, Petersen MR. Outcomes of 25-gauge pars plana vitrectomy in the surgical management of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011;42(6):474-80.
47. Smiddy WE, Feuer W. Incidence of cataract extraction after diabetic vitrectomy. *Retina*. 2004;24(4):574-81.
48. Treumer F, Bunse A, Rudolf M, Roider J. Pars plana vitrectomy, phacoemulsification and intraocular lens implantation. Comparison of clinical complications in a combined versus two-step surgical approach. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(7):808-15.