



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina
Departamento de Oftalmologia
Setor de Farmacologia Ocular



AAO meeting 2016
Relatório de farmacologia ocular

Chicago – IL | São Paulo – SP
USA | Brasil

Table of Contents

1 Meeting impressions.....	3
2 Pharmacological findings	4
a) Cataract	4
b) Cornea, External disease	5
c) Glaucoma	8
d) Global Ophthalmology	11
e) Health Policy	11
f) Intraocular Inflammation, Uveitis	12
g) Neuro ophthalmology.....	14
h) Ocular tumors and pathology.....	14
i) Optics, Refraction, Contact lenses	15
j) Orbit, lacrimal, plastic surgery.....	15
k) Pediatrics ophthalmology, strabismus	16
l) Refractive surgery.....	17
m) Retina, vitreous	17
I) Anti VEGF	17
II) Outras terapias intravítreas.....	21
III) Implantes	22
IV) Medicamentos orais	23
V) <i>Surgical related</i>	23
VI) Futuro	25
3 Discussion / Conclusions	27
4 Acknowledgments	30
5 References	31

1 Meeting impressions



O encontro de 2016 da Academia Americana de Oftalmologia foi realizado no McCormick Place, em Chicago, no estado de Illinois, EUA. O congresso deu-se do dia 15 ao 18 de outubro. No entanto, prévio ao início oficial do congresso, precisamente no dia 14, iniciam-se os chamados *Subspecialty days*.

O encontro, além de gerar networking, trocar conhecimento e ser referência em conduta, fomenta a atividade da indústria farmacêutica, não só através do próprio espaço de exposição, bem como através da oportunidade de submissão de trabalhos. Através da defesa de determinados pontos e argumentos, as empresas têm a oportunidade de gerar feedback e vislumbrar retorno de seus investimentos na área das saúdes, em particular, da oftalmologia.

É interessante notar a expectativa gerada pelo encontro, pela divulgação de resultados de protocolos e pelo surgimento de novas tecnologias. Da mesma maneira, foi possível observar a preparação da cidade através de sinalização e publicidade espalhados tanto por parte da organização do evento junto a prefeitura, bem como das companhias farmacêuticas em serem lembradas através de ônibus, placas e outdoors.

Neste relatório, tentamos abordar, em cada setor, os principais destaques da área da farmacologia ocular. Alguns termos farmacológicos mantiveram-se em inglês, no sentido de evitar a má interpretação e a tradução equivocada, e permitiu-se o uso de alguns termos também em inglês, como vestígios de uma ressaca linguística da imersão no congresso. Apesar da extensão, este relatório teve o objetivo de descrever os trabalhos mais importantes de maneira concisa e incluir o leitor no ambiente repleto de informações no qual a equipe esteve envolvida.

Müller G. Urias
Eduardo B. Rodrigues

2 Pharmacological findings

a) Cataract

Na área da Catarata, alguns trabalhos se destacaram na área da farmacologia ocular, entre eles: a prevenção de edema macular cistóide utilizando-se nepafenac 0,3% colírios vs placebo, a utilização de fixação escleral de lente assistida por cola de fibrina (segundo outro estudo apresentado, a reação inflamatória tissular nos olhos com fixação através de sutura é maior que nos olhos de coelho fixados com cola). Outro trabalho farmacológico relatou o uso de azul brilhante na capsulorrexe comparado ao azul trypan, com boa visualização, estabilidade, sem diferença estatística entre AV final, PIO, edema corneano ou reação de câmara anterior entre os grupos. Um grupo norte americano avaliou 31 olhos submetidos a cirurgia com injeção intracameral de moxifloxacino e triamcinolona, visando à pós operatório *dropless*, porém a técnica durante o trabalho necessitou ser modificada devido aos picos de PIO, prolapsos de íris e interrompido, por fim, devido ao custo relacionado. Devido ao risco descrito de TASS, os resíduos de solução enzimática (com produtos como a subtissulina) da esterilização das ponteiros das canetas de FACO também foram avaliados em um estudo usando microscopia eletrônica e espectroscopia, sendo concluído que enxaguar os instrumentos com água estéril entre os ciclos diminui os resíduos de enzimático significativamente.

Em suma, acompanhando uma tendência do congresso, três trabalhos abordaram diferentes usos de implantes de liberação de drogas. O primeiro estudo a ser abordado sobre tais implantes, avaliou-se o uso de implante de tropicamida (Mydriaser) no fundo de saco inferior durante o pré operatório nas cirurgias de catarata visando à obtenção de midríase. O estudo correlaciona-se com um paper de 2013, de outro grupo, no qual foi avaliado o uso de esponjas (4x5mm) de celulose (BD visitec) embebidas com mydriacil em 25 pacientes usuários de tansulosina, na prevenção da *floppy iris syndrome*, por 30 minutos, comparado com administração por gota (1 vez), mostrando superioridade estatística apenas na midríase observada imediatamente antes do implante da LIO.

Em outro estudo de implante, foi avaliado o uso de microesferas termo sensíveis de moxifloxacino em olhos de 24 coelhos. As microesferas – o autor não especifica o material – são líquidas em temperatura ambiente e solidificam em contato com a temperatura elevada no fundo de saco dos olhos dos coelhos. Foram comparados microesferas com moxifloxacino, microesferas sem moxifloxacino e, ainda, com moxifloxacino gotas (1 a cada 15 min por 1 hora). Após as gotas, foi injetado *S. aureus* na câmara anterior. Após isso, coelhos do grupo de gotas ainda receberam 4 vezes adicionais dentro de 24 horas. Os olhos foram avaliados de 0 a 3 em hipotonia, irite, reação de câmara anterior, *flare* e fibrina. Um escore de 3 ou maior foi considerado endoftalmite. Não houve eventos relacionados a endoftalmite nos grupos com microesferas com moxifloxacino e no grupo relacionado a gotas de moxifloxacino. No grupo com esferas microesferas sem moxifloxacino, houve 100% de endoftalmite. Não houve outras comparações.

No último trabalho a ser considerado sobre implantes de liberação, avaliou-se a segurança do implante de dexametasona (Dextenza) intracanalicular vs implante canalicular placebo, em dois *clinical trials* fase 3, em termos de dor e inflamação no pós operatório (ate o 120 dia de PO) em cirurgias de catarata. Observou-se 53% (n=172/322) de efeitos adversos nos implantes de Dextenza vs 64% nos implantes placebo (n=106/164), sem diferença estatística entre os grupos. Não se observou efeitos adversos considerados graves relacionados ao tratamento, sendo os efeitos relacionados ao tratamento: irritação

palpebral, lacrimejamento e aumento de PIO no grupo Dextenza (n=3), e conjuntivite e dacriocanaliculite no grupo placebo (n=2).

Em suma, houve compatibilidade entre muitos trabalhos no setor de catarata e a tendência do uso de implantes apresentada em outros setores. *Last but not least*, um importante estudo de custo entre os 10 colírios antibióticos mais utilizados no pós-operatório das cirurgias de catarata foi apresentado. Nele, foi avaliado o volume referido e o volume apresentado das medicações, sendo o frasco gotejado a 135° a partir da posição normal e, após o cessar das gotas nesta posição, posicionado a 180° até as últimas gotas. Todos os frascos, exceto o de besifloxacino, apresentaram volume maior do que o referido. Todos eles cobririam dois ciclos de tratamento de 7 dias, porém apenas dois dos ATB de volume de 5 mL ou mais não cobririam dois ciclos do tratamento necessário (ofloxacino e gentamicina, 4x/dia por 14 dias). Segundo o estudo, o custo foi maior nas quinolonas de 4ª geração (moxifloxacino, besifloxacino e gatifloxacino), sendo a droga mais cara o gatifloxacino genérico. As drogas mais baratas, pelo estudo, foram trimetropim/polimixina B, tobramicina e gentamicina, sendo que uma economia de 135 milhões seria gerada caso uma mudança do padrão de prescrição para TMP/polimixina B fosse realizada. O estudo, amparado pelo Research to Prevent Blindness, estrutura-se no fato de que o número de cirurgias de catarata é esperado dobrar nas próximas 4 décadas.

b) Cornea, External disease



Importantes trabalhos foram apresentados no setor de córnea e doenças externas, sendo os do tipo *original paper* focados na área da técnica cirúrgica. No entanto, houve exposição de alguns *posters* salutareis na área da farmacologia ocular. Observou-se também um fomento notável da indústria, não apenas no congresso, mas também nas propagandas em veículos como ônibus e *outdoors* (foto ao lado tirada no aeroporto).

Um destes grandes fomentadores da propaganda nas ruas de Chicago, foi o fabricante Shire, com seu medicamento, aprovado em julho de 2016 pelo FDA (EUA) para os sinais e sintomas de olho seco

(http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2016/208073Orig1s000ltr.pdf), Xiidra (solução de Lifitegrast 5%). Trata-se de um antagonista de antígeno 1 associado a função de linfócito (LFA-1), que teria a função de bloqueio da interação deste com o ICAM-1 (hiperexpresso em estudos de olho seco), inibindo, assim, a ativação células T e reduzindo a produção de citocinas inflamatórias. Segundo o fabricante, possui pH entre 7 e 8 e osmolaridade entre 200-330 mOsmol/kg. No *paper* apresentado, comparou-se lifitegrast 5% vs placebo, utilizando dados de dois ensaios clínicos multicêntricos, randomizado, duplo cego, fase 3, de desenho similar (OPUS-2 e OPUS-3). O *screening* de ambos os estudos durou 14 dias e o acompanhamento dos pacientes durante o tratamento foi de 84 dias, num



total de 1429 pacientes. O trabalho verificou melhora significativa do EDS (eye dryness score) no grupo Lifitegrast quando comparado ao grupo placebo, observados desde os primeiros 14 dias, geralmente bem tolerado, com 39% de efeitos adversos relacionados ao tratamento comparado a 13% do grupo placebo. Os efeitos adversos incluíram irritação do local de instilação e disgeusia (sabor desagradável ou mudança no paladar).

Além dos estudos sobre o Lifitegrast, outros estudos sobre olho seco avaliaram outras abordagens. Um deles avaliou o Dextenza (Ocular Therapeutix), um implante intracanalicular de dexametazona já comentado neste relatório, porém desta vez na abordagem do olho seco em 43 pacientes. O *screening* durou 45 dias, com um implante intracanalicular placebo, sendo retirado no 45 dia, dividido entre dois grupos (Dextenza

e Placebo) e realizado, novamente, outro implante. O estudo verificou melhora da coloração por fluoresceína significativa nos dias 15 e 30 comparados ao *baseline*, e melhora na coloração por lissamina verde nos dias 3 e 30 comparados ao *baseline*. Em termos de segurança, o grupo dextenza apresentou 17 relatos de efeitos adversos relacionados ao tratamento vs. 11 do grupo placebo, sendo os efeitos oculares relacionados a lacrimejamento e diminuição de acuidade visual no grupo dextenza, e prurido e lacrimejamento no grupo placebo. Há relato de um efeito adverso grave no grupo Dextenza (infarto agudo do miocárdio) em um paciente, porém referido como prévio ao tratamento. Também é importante citar outro estudo financiado pela Ocular Therapeutix sobre o Dextenza no setor de córnea e doenças externas, desta vez no que tange ao tratamento de conjuntivite alérgica. O estudo envolveu 73 indivíduos, divididos em 2 grupos, acompanhados por 30 dias, sendo avaliado prurido e vermelhidão, com o dia 8 considerado o *primary endpoint*. Neste desfecho primário, Dextenza mostrou-se superior ao placebo em termos de prurido, porém não se mostrou superior em termos de vermelhidão. Em relação aos efeitos adversos, foram relatados 4 no grupo Dextenza (lacrimejamento, calázio e aumento de PIO) vs 6 no grupo placebo (lacrimejamento, blefaroespasma e edema palpebral).

Ainda na questão do olho seco, a dexametazona também foi avaliada sob forma de colírio sem conservante em baixas doses (0,01% e 0,05%). O trabalho avaliou eficácia e segurança dos grupos entre set/2011 e maio/2016 através de 301 olhos de 157 pacientes, divididos entre dois grupos, sendo 141 recebendo 0,01% e 16, apenas, recebendo 0,05%. Três pacientes apresentaram aumento importante de PIO, dois deles do grupo 0,05%, sendo trocado para o grupo 0,01%. O trabalho não distingue ou compara os grupos, no entanto, apresenta dados como; pacientes referiram melhora moderada a complete em 70%, 80% dos pacientes previamente tratados com esteroides referiram melhora moderada a complete e 59% dos pacientes previamente tratados com Restatis (ciclosporina) referiram

melhora moderada a completa. Os diagnósticos referidos como de piora resposta envolveram conjuntivocalase, deficiência limbar, conjuntivite folicular crônica e rosácea.

Ainda sobre olho seco, um trabalho avaliou o soro autólogo como alternativa de tratamento e outro paper comparou óleo de peixe vs óleo de semente de linho no tratamento de olho seco por disfunção meibomiana. No trabalho do soro autólogo, 12 pacientes foram acompanhados e o estudo relatou melhora no índice de conforto ocular, no *Break-up time* (BUT) e na coloração por fluoresceína após 56 dias de tratamento. Não houve melhora na acuidade visual e no schirmer. O estudo também avaliou o soro autólogo em defeito epitelial persistente em dois pacientes, sendo um deles referido como melhora completa e outro não houve alteração. Não há relatos de complicações neste estudo. Já no estudo comparativo entre óleos para disfunção meibomiana, 31 pacientes fizeram uso de 2040mg de óleo de peixe diariamente e 30 pacientes fizeram uso de 4005 mg de óleo de semente de linho diariamente, ambos por 3 meses (em ambos os pacientes fizeram uso incremental de óleo até a dose referida acima). O estudo utilizou um *meibomiam gland evaluator* para avaliar 15 glândulas da pálpebra inferior e concluiu que a utilização de ambos melhora os sintomas de olho seco, porém não conseguiu comparar ambos devido ao tamanho da amostra.

Os anti-VEGFs também foram abordados no setor de córnea. Um dos trabalhos avaliou o Sunitinib e o Bevacizumab em relação a VEGF-A, VEGFR-2 e níveis de microRNA em neovascularização corneana. Foram separados 4 grupos de 10 ratos cada e a neovascularização corneana foi induzida com nitrato de prata. Após a indução neovascular, as drogas em teste foram administradas, via tópica, 2x/dia por duas semanas (0,5mg/ml sunitinib, 5mg/ml bevacizumab, tampão solução salina e DMSO 1%). A neovascularização foi acompanhada por fotos e a expressão dos fatores de crescimento, por PCR. Foi relatado diminuição dos níveis de VEGF-A e VEGFR-2, bem como de miRNA-15b, miRNA16 e miRNA126 nos grupos sunitinib e bevacizumab. Por outro lado, o trabalho refere aumento dos níveis de miRNA-188 e miRNA-410 em ambos os grupos de antiVEGF e aumento do nível de miRNA-210 apenas no grupo sunitinib. O trabalho conclui que o antiVEGF pode auxiliar no tratamento de doenças neovasculares corneanas.

Se na área de catarata foi abordado o uso de adesivos de fibrina em cirurgias de fixação escleral, na córnea um grupo do de *Harvard Eye and Ear Infirmary* em parceria com o MIT se propôs a estudar um novo bioadesivo para reparos estromais corneanos de longo prazo. O grupo desenvolveu um bioadesivo baseado em *gelatin metacryloyl*, apresenta-se inicialmente como um gel de baixa viscosidade que preenche o defeito corneano e, após exposição a luz azul, torna-se *cross-linked* em estado sólido, transparente e com superfície regular. O estudo avaliou, *in vitro*, citocompatibilidade com ceratócitos usando cultura 2d e integração com os mesmos usando cultura 3d. Também avaliou *ex vivo* em olhos de coelho, aplicado até 3mm, com defeitos corneanos de 50% de profundidade. Transparência, adesão, rigidez e retenção foram avaliadas através de lâmpada de fenda, cisalhamento, tração uniaxial e OCT, respectivamente. Em *ex vivo*, o adesivo permaneceu por pelo menos 30 dias em solução PBS a 4°C. Foram relatadas propriedades semelhantes às corneanas em termos de tração/compressão, citocompatibilidade com ceratócitos e migração de ceratócitos para o bioadesivo. O projeto conclui as possibilidades do uso deste bioadesivo e refere que estudos *in vivo* estão a caminho.

Por outro lado, um grupo da Turquia comparou o N-Butyl-2-Cyanoacrylate com o *Ankaferd Blood Stopper* (um agente hemostático preparado com 5 ervas da tradicional medicina turca) em casos de perfuração corneana com perda tissular (1mm). Foram

acompanhados 34 olhos de coelhos por 21 dias, divididos em 4 grupos: Ankaferd e sangue, sangue autólogo, N-Butyl-2-cyanoacrylate e controle. O estudo relata 100% de sucesso no grupo ankaferd+sangue logo ao primeiro dia, com formação de plug mais forte. O grupo atribui à recuperação rápida da membrana basal exposta ao Ankaferd+sangue o fato da menor fibrose estromal neste grupo e ressalta que cuidados devem ser tomados ao aplicar inicialmente sangue e então Ankaferd na área de perfuração.

Outros trabalhos que valem menção no setor de córnea envolvem o uso de Montelukast (um antagonista de receptor de leucotrieno) na prevenção da atividade da ceratoconjuntivite vernal e a comparação entre Voriconazol oral, cetoconazol oral junto a natamicina para ceratite fúngica. O trabalho do Montelukast acompanhou, por 6 meses, 54 indivíduos, divididos em 2 grupos: 1) montelukast oral 3 meses, esteroide 1 mês e olopatadina 3 meses; 2) apenas esteroides e olopatadina. Relatou-se melhora da AV superior no grupo 1 após o 4º mês e melhora dos sintomas superior no grupo 1 no 6º mês. Já no trabalho da ceratite fúngica, randomizou-se 50 olhos entre o grupo de voriconazol 400mg/dia vs cetoconazol 400mg/dia, ambos com uso adjunto de natamicina 5% a cada 4 horas. O estudo refere superioridade estatística em termos de AV final e penetração do filme lacrimal no grupo de voriconazol. Em termos de tamanho da cicatriz final não houve diferença estatística ($p=0,059$).

Dentre os estudos do setor de córnea que tangeram a área da farmacologia ocular, houve diversidade em termos de experimentação e aplicabilidade. A utilização conjunta da bioengenharia e de ferramentas de imagem. A emergência de patógenos, como o *Staphylococcus* resistentes a metilicina (como abordado por um grupo da Cidade do México) e a dificuldade em tratar doenças crônicas geram um hiato no qual a farmacologia ocular pode se inserir, melhorar as condições de saúde e gerar circulação monetária.

c) Glaucoma

Na área do Glaucoma, três blocos de trabalhos merecem destaque no que tangem a farmacologia ocular. O primeiro deles aborda alterações intrínsecas, efeitos e danos de determinadas condições de glaucoma. O segundo bloco aborda colírios anti glaucomatosos, efeitos e novas perspectivas. Já o terceiro, engloba abordagens diferentes como implantes, injeções intracamerais e medicamentos orais, em determinadas condições do glaucoma.

Do primeiro bloco, um trabalho com destaque – maior na área da biomecânica do que na área da farmacologia ocular - foi de um grupo japonês, que descreveu alterações biomecânicas corneanas por 3 anos em pacientes com glaucoma de pressão normal divididos em 4 grupos de acordo com diferentes progressões de campo visual (CV) pelo *mean deviation*. O grupo relatou que os pacientes com progressão relativamente rápida estiveram relacionados com os que possuíam PIO compensada pela córnea (PIOcc – fornecida pelo *Ocular Response Analyser*) maior, com os pacientes nos quais a diferença entre PIOcc e Tonometria por goldmann era maior e nos pacientes nos quais histerese corneana era menor. Outro grupo avaliou a concentração vítrea de Histona H2B (medida após coleta vítrea por ELISA) como indicador de severidade do dano das células ganglionares em pacientes com fechamento primário angular. O estudo verificou aumento da concentração desta substância e o correlacionou estatisticamente com a redução na camada de fibras nervosas apenas (sem correlação estatística com células ganglionares, no entanto), e conclui que isso pode se relacionar com o desenvolvimento de neuropatia óptica secundária.

Em relação aos colírios anti glaucomatosos, os trabalhos apresentados avaliaram tanto alterações oculares após o uso de colírios, bem com diferentes associações ou diferentes concentrações de fármacos já utilizados e até o uso de novas drogas. No que tange o aspecto de alterações com o uso de colírios, um trabalho avaliou através de microscopia confocal alterações corneanas em 16 pacientes que fizeram o uso de colírios antiglaucomatosos por mais de 6 meses vs 16 pacientes controle. O trabalho – realizado por um grupo de pesquisa da Califórnia – relata um aumento significativo da densidade de células dentríticas, da tortuosidade neural e redução na densidade de células basais nas córneas dos pacientes sob tratamento antiglaucomatoso. Tais alterações podem estar relacionadas com doenças de superfície nesses pacientes, concluindo que a microscopia confocal pode ser útil na determinação da toxicidade destas drogas.

A associação da brimonidina 0,2% com a brinzolamida 1% (BBFC, Simbrinza, Alcon) foi aprovada em 2013 pelo FDA, sendo a primeira a não possuir beta bloqueador em sua composição. Seus efeitos na PIO e na pressão de perfusão ocular (PPO) dentro de 24 horas foi comparada com o timolol 0,5% por um grupo da Universidade do Colorado (EUA) num estudo financiado pela Alcon. A pesquisa envolveu 60 pacientes com diagnóstico de glaucoma primário de ângulo aberto ou hipertensão ocular divididos em 2 grupos (timolol vs BBFC), em dois ciclos de uso com intervalo de 4~6 semanas de intervalo entre cada. Ambos os grupos foram comparados com seu *baseline*. O estudo relata que a BBFC diminui a PIO em tanto em períodos diurnos, quanto noturnos (o timolol diminui a PIO apenas no período diurno). Relata ainda que a BBFC não alterou a PPO no período noturno, enquanto que o timolol aumentou a PPO durante o período diurno. Dentro de um período de 24 horas, o trabalho refere uma redução significativamente maior da PIO no grupo da BBFC. O estudo não mostrou diferença significativa na PA, porém o timolol reduziu mais a frequência cardíaca quando comparada ao grupo do colírio de associação.

Quanto às drogas com concentrações diferentes, um trabalho financiado pela Bausch+Lomb mostrou resultados de dois ensaios clínico fase 3 do colírio *latanoprostene bunod* 0,024% (LBN), um “análogo de prostaglandina F2alfa doador-de-oxido-nitrico”. O trabalho mostrou efetividade na redução da PIO comparada ao timolol nos indivíduos com *target* de redução acima de 20%. O trabalho ressalta que pela AAO, o *target* inicial para indivíduos com glaucoma primário de ângulo aberto é de 25% e de 20% em indivíduos suspeitos e reitera que uma maior proporção dos pacientes em uso de LBN alcançaram tais objetivos.

O estudo de novas drogas abordou também os inibidores de Rho e Rho kinase. Em dois trabalhos japoneses o Ripasudil foi avaliado. Um deles sendo uma coorte – financiada pela Santan pharmaceutical – e especificou o colírio como o Ripasudil (Rip, GLANATEC 0,4%). O outro – de um grupo de Yokohama que declarou não haver conflitos de interesse – avaliou retrospectivamente o Ripasudil em pacientes sob tratamento máximo de glaucoma, porém não especificou concentração nem fabricante do colírio. Na coorte, foi avaliada segurança e eficácia por 12 meses em 359 olhos com diferentes tipos de glaucoma (sendo 33% GPAA e 32% GPN). A análise deste estudo referiu que a média de redução foi de 2,0 a 2,6mmHg, sendo mais efetiva em olhos com PIO aumentada previamente. Foram verificados 31% de efeitos adversos (em sua maioria hiperemia, blefarite e prurido), sendo que 24% dos pacientes abandonaram o tratamento devido a efeitos adversos dentro deste ano. No outro estudo, não comparativo, 39 pacientes com GPAA em uso de 3 ou 4 drogas que tiveram Ripasudil incluído como medicação tiveram seus dados de 1 ano obtidos de forma retrospectiva. No entanto, apenas 37 completaram um ano de uso e 12 tiveram de

ser excluídos devido à ausência de efetividade (7), efeitos adversos (blefarite 2 e hiperemia 1) e dor (1). O estudo relata redução após a inclusão do medicamento e conclui que o uso adicional de Ripasudil pode resultar em melhoria do efeito hipotensor sem efeitos adversos severos.

Um dos primeiros trabalhos que merecem destaque neste terceiro avaliou o efeito da citicolina oral como neuroprotetor no acompanhamento de dois anos de pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto. A citicolina é um mononucleotídeo com estrutura química correspondente a 2-oxy-4-aminopyrimidine e está envolvido como um intermediário essencial na síntese de fosfolípedes da membrana celular. Existem evidências de um possível efeito neuromodulador e neuroprotetor em pacientes com AVC, distúrbios cognitivos e doença de Parkinson, além de publicações sobre benefícios em casos de NOIA e glaucoma, como refere uma publicação na *Ophthalmologica* em 2013 (DOI: 10.1159/000350496). O trabalho apresentado na AAO comparou 30 pacientes em uso de citicolina 500mg/dia por 4 meses seguidos de 2 meses de desmame e ciclo repetido a cada 6 meses por 2 anos, contra 30 pacientes do grupo controle de idade, CV e parâmetros do OCT equivalentes, sem uso da medicação. O estudo relata diferença estatística no grupo citicolina com: valores maiores de MD após 18 meses, valores maiores de RNFL após 12 meses, valores maiores de GCL após 12 meses. Este trabalho se correlaciona, também, com uma palestra ministrada no glaucoma *subspecialty day* sobre neuroproteção. Nela, Jeffrey L. Goldberg, professor da Stanford, cita três entraves para a avaliação de medicamentos neuroprotetores: a penetração, a durabilidade do efeito e sua robustez frente as doenças (ex. eficácia no glaucoma a despeito dos efeitos da PIO). Em relação ao primeiro ponto, ele cita a inibição Rho e Rho kinase com função neuroprotetora quando diretamente exposta ao neurônio, mostra, com exemplos da literatura, a possibilidade do medicamento tópico promover tal estimulação após trauma do nervo óptico. Cita novas classes de medicamentos como agonistas de receptor de adenosina (Trabodenson), como células tronco pluripotentes induzidas e sua diferenciação em células ganglionares e com resposta à estimulação de luz. Por fim cita os fatores neurotróficos e advoga que, neste momento, seriam interessantes medicamentos que otimizassem a função neurológica – comparado aos neuroprotetores - para a avaliação do efeito num intervalo menor de tempo, e cita o estudo com implante angular via *pars plana* de Renexus (Neurotech NT-501), um dispositivo que secreta altas doses (~20ng/devide/day) de fator neurotrófico ciliar – produzido naturalmente pelas células de Müller, com discreta melhora de CV e RNFL. É interessante mencionar que a Neurotech também financia um estudo com o NT-501 em ensaios clínicos fase 2 de teleangiectasia macular.

Outros trabalhos que envolvem novas abordagens, merecem destaque o implante intracanalicular de liberação de travoprost, o implante intracameral de baixa dose de travoprost ENV515, o uso de microstent supraciliar em pacientes com glaucoma que se submetem a cirurgia de catarata e o uso de propranolol no pós cirúrgico de pacientes com Sturge Weber na prevenção de efusão corooidal com risco visual. O trabalho do depósito intracanalicular de travoprost foi financiado pela Ocular Therapeutix e avaliou pacientes com GPAA e foi dividido em dois braços: um com uso de depósito de 0,36mg de travoprost vs colírio placebo vs implante placebo associado a colírio de timolol por 90 dias e outro com implante de 0,26mg por 60 dias. O trabalho relatou que, em ambos os braços do trabalho, houve reduções na PIO comparado ao *baseline*, geralmente bem tolerado. Já no estudo sobre o implante intracameral de baixa dose de ENV515 travoprost XR tem conclusões controversas com N baixo e estatística baseada apenas no *valor do p* para referência de

estatística. Tal estudo acompanhou 5 pacientes por 1 ano, comparando com o olho contralateral, em uso de timolol 0,5%. O implante mostrou redução de 7,3 mmHg enquanto o timolol mostrou redução de 7,6mmHg (*baseline* de ambos 26,1mmHg). Este estudo conclui que o uso de baixa dose suporta o escalonamento para dose maior do ENV515 visando a eficácia comparativa com o travatan Z por mais de 6 meses.

Sobre o implante de microstent CyPass (aprovado pelo FDA em julho de 2016) para pacientes com diagnóstico de GPAA que seriam submetidos a cirurgia de catarata, o ensaio clínico COMPASS acompanhou os indivíduos por 2 anos, randomizando numa proporção de 3:1 (microstent + faco vs faco apenas). O ensaio concluiu que o microstent mostrou-se seguro e eficaz pelo período observado mais do que a cirurgia apenas. O estudo ainda analisou os fatores que poderiam influenciar o resultado, como PIO, gênero, idade, etnia ou número de medicações e encontrou que nenhum deles houve influência estatística nos resultados de PIO.

Ainda sobre abordagem cirúrgica podemos citar um trabalho que avaliou o uso de propranolol oral (2mg/kg/dia por 1 semana) prévio a cirurgia antiglaucomatosa em pacientes com Síndrome de Sturge Weber visando a prevenção de efusão coroidal que pode afetar a visão. O trabalho acompanhou os pacientes por 6 meses após a cirurgia e descreveu que em 12 olhos de pacientes que fizeram o uso de propranolol, 2 tiveram efusão coroidal periférica, com resolução espontânea. Não houve efeitos adversos do uso da droga. Dados da instituição de pacientes com Sturge Weber que foram operados e não fizeram o uso de propranolol foram resgatados e comparados: houve efusão coroidal em 12 olhos (de um total de 17 olhos) dos quais 5 ameaçaram a visão. O estudo conclui que o uso desta medicação pode auxiliar na prevenção de tal complicação pós operatória nesses pacientes.

d) Global Ophthalmology

Neste setor, houve um trabalho relacionado à farmacologia ocular e faz correlação com outro apresentado na área da pediatria. O estudo em questão avalia o *compliance* (definido como boa se ocorrer mais de três visitas por ano) no uso de atropina, como controle da miopia, em crianças de 7 a 12 anos, míopes, em Taiwan em 2000, 2005 e 2010. O estudo relata que a proporção de usuários que já faziam uso de atropina aumentou com o tempo e a idade, no entanto, a proporção de novos usuários de atropina aumentou com o tempo, porém diminuiu com a idade. O estudo observou que o *compliance* em crianças menores é melhor e em novos usuários é menor. Por fim conclui que apesar da prescrição ter aumentado, o *compliance* diminuiu no “mundo real”

e) Health Policy

No setor de políticas de saúde, o trabalho que envolveu a farmacologia ocular foi premiado. Neste estudo, da Universidade de Michigan, financiado pelo Research to Prevent Blindness e pelo NIH, os autores revisaram os arquivos de prescrições dos oftalmologistas e optometristas no ano de 2013 disponíveis para consulta pública pelo sistema Medicare Part D no intuito de quantificar o custo das prescrições e a potencial economia caso ocorra – nas 3 doenças mais onerosas – a substituição dos medicamentos por genéricos ou pela negociação dos preços – prática proibida atualmente nos EUA. Os autores calcularam o suprimento das medicações, o volume prescrito e calcularam o número de suplemento para 30 dias. As drogas foram separadas por marcas, classes e doenças. O estudo relatada que as medicações para glaucoma/hipertensão ocular, ceratoconjuntivite sicca e inflamação ocular

comprometem 85% de todo o gasto (1,83 bilhões de dólares). Relata ainda que oftalmologistas e optometristas prescrevem 29% de medicamentos genéricos, número baixo comparado a 47%~82% de outras especialidades. O estudo conclui que se tais profissionais prescrevessem medicamentos genéricos nestas três classes, o sistema Medicare economizaria 834 milhões de dólares (46% de economia) e que se caso o Medicare negociasse o preço dos medicamentos, baseado nos preços dos Veterans` Affairs Administration, seriam economizados 659 milhões de dólares – especialmente devido ao custo do Restatis (ciclosporina).

f) Intraocular Inflammation, Uveitis

Na área relacionada à Úvea e inflamação intraocular, uma atenção especial focada na área da imunossupressão e outra na área de corticoides, implantes ou tópicos. Além destes trabalhos, serão relacionados aqui demais estudos expostos no congresso de diversos outros assuntos, mas que tangem a farmacologia ocular.

A imunossupressão e o uso de drogas imunomoduladoras foram pontos de destaque no congresso. O Adalimumab, um anti TNF alfa recentemente aprovado pelo FDA amparado por dois ensaios clínicos (VISUAL I e VISUAL II), foi avaliado de maneira intravítrea em dois trabalhos. Um deles avaliou seu uso em 7 olhos de 4 pacientes com pan uveíte que já estavam em uso de imunossupressão sistêmica por Adalimumab, e que necessitaram em algum momento de controle local. O estudo acompanhou os pacientes por 3 anos e relatou 13 crises. Tais crises necessitaram, em média, 2,4 injeções para sua resolução e a média de duração de tais crises foi de 2,6 meses, sem complicações referidas. O estudo ainda refere que em 3 recorrências, a crise foi resolvida com apenas uma injeção. O outro trabalho descreve os resultados dos ensaios clínicos VISUAL I (em pacientes com uveíte ativa mesmo com pelo menos 2 semanas de uso de prednisona oral 10-60mg/dia) e VISUAL II (em pacientes com doença inativa, dependentes de 10-60mg/dia de prednisona para inatividade). O trabalho compila os dados e compara o uso do Adalimumab oral (80mg de ataque seguido de 40mg a cada 2 semanas) em pacientes com uveíte não infecciosa ativa (217) e inativa (226), com e sem imunossupressão sistêmica. O estudo concluiu que houve eficácia do uso do medicamento em questão em pacientes com uveíte ativa ou inativa, a despeito do uso ou não de imunossupressão sistêmica no *baseline*. Os efeitos adversos não foram descritos, porém o trabalho refere que no estudo VISUAL I, eles são comparáveis em ambos os grupos, a despeito de imunossupressão ou não, já no VISUAL II, eles foram mais observados em pacientes do grupo placebo.

Outro bloqueador de TNFalfa, o Infliximab, foi avaliado em sua formulação intravítrea em um estudo experimental com coelhos, com uveíte induzida por endotoxinas. O estudo avaliou 28 coelhos divididos em 4 grupos: 1) solução salina intravítrea (IV); 2) solução de lipossacarídeos (LPS) IV; 3) LPS IV + infliximab IV; 4) LPS IV + infliximab endovenoso (EV). Os olhos foram enucleados e avaliados. O estudo concluiu que o uso intravítreo de infliximab exacerbou a inflamação nos olhos dos coelhos, a inflamação aumentou com os níveis de TNFalfa, foi observada redução da inflamação em coelhos que fizeram o uso sistêmico da droga de forma efetiva e rápida. O estudo acredita que o bloqueio TNFalfa intraocular pode induzir mecanismos imunológicos desconhecidos, provavelmente, segundo o estudo, relacionados a estrutura quimérica do infliximab.

Um medicamento também abordado foi o Metotrexato, particularmente avaliado e seu uso na esclerite não infecciosa, num estudo retrospectivo da Universidade de Ottawa. O estudo abrangeu aproximadamente 4 anos e envolveu 21 olhos de 17 pacientes. O estudo

concluiu que o Metotrexato foi efetivo em reduzir a necessidade de corticoide a longo prazo em esclerites não infecciosas, relatando controle da inflamação dentro de 12 meses de terapia, com dois relatos de efeitos adversos, relacionados a fadiga, diarreia e epigastralgia.

Outro fármaco relacionado a imunossupressão, o Sirolimus, foi abordado por dois estudos, sendo que um deles obteve prêmio. O sirolimus é um composto macrolídeo produzido pela bactéria *Streptomyces hygroscopicus*, e age como inibidor da ativação de células T e B através da redução da produção de interleucina-2, além disso age bloqueado os chamados mecanismos alvos da rapamicina (mTOR). É utilizado no transplante de fígado visando a prevenção de rejeições. Em ambos os trabalhos, foi avaliado em seu uso intravítreo. Um deles, de um grupo de pesquisa de Indianápolis, realizou uma análise *post hoc* dos resultados do estudo SAKURA 1, avaliou, pois, a vitreíte em pacientes brancos vs não brancos, ambos os grupos com uveíte não infecciosa. O autor refere que houve resposta ao tratamento a cada 2 meses, comparável entre os grupos, e que houve melhor resposta na dose de 440 microgramas, sem efeitos adversos graves ou relacionados ao tratamento entre os grupos e conclui que há potencial no uso de tal medicamento. O outro trabalho, liderado por um grupo de Stanford, mostrou resultados do estudo SAVE-2, que comparou eficácia de duas diferentes doses (440microgramas mensal vs 880microgramas bimestral) intravítreas de Sirolimus em 25 pacientes com uveíte não infecciosa. O estudo relata melhora da vitreíte comparável em ambos os grupos e conclui ainda que a administração mensal da dose de 440ug pode ser mais efetiva em reduzir o edema macular comparada a de 880ug a cada 2 meses.

Dentre as pesquisas envolvendo corticoide, podemos citar o implante de fluocinolona e o uso de difluprenato tópico para uveites não infecciosas posteriores e uveítes intermediárias. O trabalho do implante de fluocinolona (0,59mg, Bausch & Lomb), de um grupo de Cleveland, além de citar sua casuística, relata também os resultados do Multicenter Uveitis Steroid Treatment, que verificou melhora da inflamação de forma “melhor” e rápida da inflamação, comparado ao grupo com tratamento sistêmico, porém com AV equivalentes. No estudo de Cleveland, 35 olhos de 28 pacientes com implante de fluocinolona foram acompanhados por 8 anos. O grupo relata que 24 pacientes melhoraram ou mantiveram a acuidade visual estável no período, sendo que 10 olhos pioraram a visão de maneira a rebaixar a média de AV geral. Vinte e quatro olhos necessitaram de cirurgia antiglaucomatosa no período, sendo que 1 deles necessitou de uma segunda cirurgia.

Já na pesquisa envolvendo o uso tópico de difluprednato 0,05% (2/xdia), um esteroide mais forte que a prednisolona com referida melhor penetração no tecido uveal, envolveu 54 olhos com uveíte não infecciosa posterior/intermediária. O estudo, não comparativo, realizado por um grupo indiano, avaliou o desfecho desses olhos após 34 semanas, em média. O estudo relatou efetividade na redução da vitreíte, na resolução de fluidos intraretinianos, com redução na espessura macular central e com melhora na acuidade visual. Por fim, aventa a possibilidade de redução do tratamento sistêmico com o uso de tal medicação.

Além dos imunomoduladores e dos esteroides, podemos citar outros três trabalhos que envolveram farmacologia ocular na AAO 2016. Um trabalho japonês utilizou imunohistoquímica para tentar avaliar a influência do *Propionibacterium acnes* em granulomas retinianos com sarcoidose ocular e sugere que os granulomas são induzidos pela resposta imune Th1 contra o *P. acnes*, caracterizados pelo acúmulo de macrófagos CD68+ e linfócitos T CD4 e que o *P. acnes* pode ser transmitido hematologicamente dos pulmões para outras localizações retinianas. Outro trabalho importante, realizado por um

grupo canadense, inferiu causalidade da hipovitaminose D nos casos de uveíte anterior idiopática através de um estudo caso controle em 100 pacientes. Por fim, um trabalho da Universidade de Tokyo, relatou que o K115, um inibidor ROCK disponível como droga antiglaucomatosa no Japão, mostrou ser um importante agente anti inflamatório em ratos com uveíte induzida por endotoxina, demonstrado através da verificação da redução níveis de MCP-1, importante citocina, no humor aquoso quantificada por ELISA.

g) Neuro ophthalmology

Na área da Neuro Oftalmologia os trabalhos concentraram-se em medições de imagem em determinadas doenças, com o uso cada vez mais crescente do OCT nas medições e correlações com doenças. Infelizmente não houve trabalhos relacionados a farmacologia ocular, especialmente de neuroproteção. No entanto, tais trabalhos foram apresentados em outros setores, como no caso do glaucoma, já supracitado.

h) Ocular tumors and pathology

Na área de tumores oculares, dois trabalhos envolvendo doenças importantes (retinoblastoma e melanoma uveal) estiveram ligados a farmacologia ocular.

Sobre o retinoblastoma, um trabalho avaliou retrospectivamente a eficácia e a toxicidade de 560 injeções quimioterápicas intravítreas com ou sem injeção periorcular (melphalana intravítrea, topotecan intravítreo e topotecan periorcular) em 104 olhos com sementes vítreas (classe 1, 2 e 3). Foi utilizada curva de Kaplan Meier e observou que a “sobrevivência” ocular foi de 98% após dois anos e a ausência de progressão foi de 87,3%. Numa análise conjunta cumulativa, o número de injeções, o número de horas de relógio de injeções, e o número de epiteliopatia pigmentar relacionada à Melphalana esteve relacionada com uma degradação na resposta ao ERG. Individualmente, apenas o número de injeções esteve relacionado à degradação da resposta eletrorretinográfica.

Em relação ao melanoma uveal, um estudo multicêntrico merece destaque. Trata-se da avaliação de padrões de regressão tumoral baseada na expressão genica – fornecida por uma plataforma, a GEP plataforma - nos pacientes submetidos a radioterapia com I-125 em melanomas uveais. O propósito do estudo é determinar se a designação de classe 2 pelo GEP prediz uma resposta mais rápida do tumor à placa de I-125 em pacientes com melanoma uveal posterior. O acompanhamento mínimo foi de 3 meses. O estudo conclui que: uma rápida redução após braquiterapia é esperada na designação de classe 1 dos melanomas uveais, redução na classe 1 pode não predizer subitamente um alto risco de doença metastática e redução lenta nos tumores classe 2 pode não alterar a predição do risco prognóstico de metástases. O projeto ainda irá liberar dados de coorte a longo prazo. Além disso, nos melanomas uveais, um trabalho liderado pela equipe do Dr Miguel Burnier Jr, analisou o ligante 1 de morte celular programada (PD-L1) como possível marcador e alvo na terapia. Trata-se de uma análise histoquímica de 77 olhos enucleados e correlacionada com dados clínicos prévios, como, por exemplo, o período livre de metástases. A expressão de PD-L1 foi observada em 59,4% dos casos, sua expressão esteve mais relacionada a períodos livres de metástases e sobrevivência no geral. Não houve diferença observada na expressão de tal fator de acordo com a célula acometida do melanoma uveal, infiltrado linfocitário ou envolvimento do corpo ciliar. Portanto, o grupo canadense conclui que a expressão de PD-L1 está relacionada com melhores desfechos.

i) Optics, Refraction, Contact lenses

O estudo que englobou farmacologia ocular e lente de contato foi de um grupo de estudo de Lisboa abordou a avaliação de uma lente de contato de silicone com liberação de diclofenaco controlada por revestimento de quitosana/alginate. O estudo refere que a construção da LC utilizando um método de depósitos de camada-por-camada de polímeros naturais de quitosana e alginate pode controlar melhor a liberação da droga na superfície ocular. As lentes foram embebidas em Diclofenaco 1mg/mL a 40°C durante 38 horas, seguida então pelo revestimento e polimerização a 45°C por 1 hora. A cinética da liberação da droga foi, então, avaliada a 36°C usando 3mL de solução de NaCl, 130mM por amostra e quantificada usando espectrômetro UV-Vis. O estudo refere que a liberação da droga foi prolongada por 6 vezes, apresentando uma liberação controlada por aproximadamente 3 dias. A utilização de LC para avaliação de parâmetros oculares (como PIO) e liberação de medicamentos mostra-se como promissora em relação ao prognóstico evolutivo em termos biotecnológicos.

j) Orbit, lacrimal, plastic surgery

No setor de órbita e plástica ocular, as pesquisas envolvendo farmacologia ocular concentraram-se no setor de órbita. As pesquisas envolveram o uso de pulsoterapia para inflamação orbitária inespecífica e para orbitopatia relacionada a tireoide. Também envolvendo a orbitopatia relacionada a tireoide, um trabalho analisou a modulação da inflamação em pacientes com Graves. Em relação a técnicas de implantes e novas substâncias, um dos trabalhos avaliou o uso de anestésicos transdérmicos com nanoativação em cirurgias de pálpebra.

No que tange a pulsoterapia com metilprednisolona, um grupo indiano avaliou o uso da metilprednisolona (MP) em pacientes com inflamação orbitária não específica, de forma retrospectiva, em 31 olhos de 24 pacientes entre 2013 e 2016. A dose utilizada foi de 500mg em 3 dias consecutivos seguidos por 3 pulsos semanais de 500mg, num total de 6 pulsos., acompanhados, em média, 9,3 meses. Em casos de subresposta, foi utilizado azatioprina 50mg ou micofenolato 500mg 2x/dia oral a partir do terceiro pulso e continuados por pelo menos 6 meses. O estudo conclui que o uso pulsado de MP, associado a imunomodulação oral, é efetivo em todo os subtipos de inflamação orbitária não específica no controle da atividade da doença, alcançando recuperação funcional e resolução de sintomas sem efeitos adversos maiores. O mesmo grupo publicou na AAO 2016 outro trabalho com o mesmo esquema de pulsoterapia, porém neste caso em 47 olhos de 30 pacientes com doença orbitária associada a tireoidopatia. O grupo conclui que o uso do pulso de MP também é benéfico nesses casos e seu uso na fase ativa influencia o prognóstico positivamente. Além disso, refere que o uso de imunomoduladores ajudam no tratamento ativo e a manter o estado inativo da doença e que o tratamento de 6 meses aparenta ser suficiente para máxima efetividade.

Ainda na área de doença orbitária relacionada a tireoide, autores coreanos investigaram o microRNA 146a em um modelo in vitro de orbitopatia de graves. O micro RNA em questão, relacionado a um gene no cromossomo 5, fora pesquisado entre 2007 e 2009 em doenças como Artrite reumatoide, psoríase, lúpus e osteoartrite, porém em 2014 foi publicado no Endocrine J sua relação junto a IL-7 à orbitopatia de graves. O microRNA

atuaria inibindo a via NF- κ B pelo *down regulation* de seus genes alvos como TRAF6 e IRAK1, levando a resolução de uma resposta inflamatória. Os pesquisadores coreanos, então se propuseram a investigar se há expressão de miR-146a usando *microarray*, comparar os níveis de expressão em tecido adiposo orbitário com e sem orbitopatia e determinar o papel do mesmo na regulação da inflamação do fibroblasto in vitro. O estudo conclui que o miR-146a contribui para a patogênese por modular proteínas inflamatórias expressas e funções celulares em fibroblastos orbitários, sua *upregulation* deu-se por stress inflamatório e indicaria seu efeito positivo no processo anti-inflamatório.

Na área da plástica ocular e anestesia, um grupo britânico avaliou o uso de nanopartículas (50-500nm) na anestesia tópica em um modelo in vitro (membrana acetato de celulose) e outro *ex vivo* (pele humana). O estudo advoga que as nanopartículas oferecem melhor proteção das drogas frente a degradação, melhoram a penetração via intracelular e rotas intracelulares que podem penetrar via shunt aquoso e fornecem liberação de maneira mais sustentada. O estudo refere o uso de: Polymeric Micelles (PM) preparadas com Soluplus; Nanopartículas de lipídios sólidos (SLN) [tripalmitin: Lecithin : labrasol: polysorbato 20: água; 3,33:1:40:1:4,67 w/w]; e sistema de entrega de drogas self-nanoemulsifying (SNEDDs) [capryol 90: transcutoil:lacrasol; 1:3:6 w/w]. O estudo relata que os SNEDDs figuraram entre os que mais carregaram lidocaína comparado aos PMs e aos SLNs. O tamanho das partículas entre os três compostos foi de menos de 150nm. A solução mais estável foi a dos SNEDDs. O estudo conclui que a média da liberação de lidocaína obtida em todas as nanodrogas foi maior do que a repostada para o creme EMLA (emulsão óleo/água disponível como anestésico tópico) testado na pele e que tal composto se mostra promissor na área de anestesiologia.

k) Pediatrics ophthalmology, strabismus

Na área pediátrica, dois trabalhos merecem destaque em relação a retinopatia da prematuridade (ROP) e farmacologia ocular. Vale citar aqui, uma mesa de discussão no Retina *Subspecialty day*, os avanços discutidos estavam mais relacionados ao diagnóstico pela imagem – como o uso do OCT *widfield* – do que necessariamente ao uso de novas drogas. No entanto, o uso desse recurso de imagem possibilitou abordagens mais precoces no tratamento. Além dos estudos de ROP, uma pesquisa avaliou transplantes de membrana amniótica e outros dois avaliaram a ciclopeia em crianças.

Nos estudos de ROP, um deles avaliou o uso de antiVEGF e outro avaliou a apneia induzida pelo tratamento por laser. O trabalho sobre antiVEGF, um grupo indiano monitorou 323 crianças entre 2014 e 2016, dos quais 24 olhos de 12 bebês receberam injeções intravítreas de antiVEGF (5 bebês bevacizumab e 7 bebês ranibizumab) por “*ÄPROP*” (*aggressive progressive ROP*, uma forma da doença considerada como progressão severa, que se não tratada pode evoluir ao estágio 5). Esses pacientes foram acompanhados por 42 semanas após as injeções. Sete (do total de 12) necessitaram de tratamento complementar por laser devido a recorrência. Três obtiveram resolução da doença *plus* porém falharam no desenvolvimento vascular completo. Dois responderam bem, com resolução da doença *plus* e com vascularização até a *ora serrata*. No estudo outro estudo de ROP, avaliou-se o uso do bloqueio anestésico peribulbar inferior como forma de reduzir a apneia induzida durante as sessões de laser em bebês com peso <1500g. O estudo indiano incluiu 8 olhos de 4 bebês e utilizou 1 ml de lidocaína 2% peribulbar no fórnice inferior com agulha de 26 *gauge*. O estudo relata que não houve apneia durante a fotocoagulação, no entanto houve aumento da frequência cardíaca durante o bloqueio.

Além do ROP, outra área de destaque é a ciclopelegia em crianças. Tal assunto, faz relação com trabalhos da área de *Global Ophthalmology* e *Refractive Surgery/Cataract* já citados aqui. Um deles aborda o uso de atropina em crianças com miopia em Taiwan, baseado em dados do NIH, nos anos de 2000, 2005 e 2010. Desta vez, ao invés de avaliar o *compliance*, os autores avaliaram o padrão das prescrições. O estudo reitera que a proporção da prescrição do medicamento tem aumentado nos três anos avaliados. Os autores referem a existência de uma curva gaussiana no ano de 2010, com pico de prescrição na faixa etária de 9 a 10 anos. Além disso, os autores referem que, mesmo sendo preferida por oftalmologistas no controle da miopia, talvez a prescrição de tal medicamento tenha atingido seu pico, iniciando um discreto declínio a partir de 2010. Outro trabalho que estudou a ciclopelegia em crianças, avaliou sua influência na biometria óptica (LenStar LS900) em três formulas (SRK/T, Holladay I e Hoffer Q). A ciclopelegia foi realizada com *homatropine* 2% em 56 olhos referidos pelos autores como “normais” e em 20 olhos com catarata, ambos os grupos com crianças com idade entre 5 e 15 anos. O estudo verificou que nos olhos “normais”, houve redução do diâmetro axial, da espessura central da córnea e da espessura do cristalino, bem como aumento da profundidade da câmara anterior, sem efeito nos valores de K. Nos olhos com catarata, os autores relataram redução significativa da espessura cristaliniana e aumento da profundidade da câmara anterior. Em ambos não houve mudança significativa, segundo o trabalho, no cálculo do poder da LIO, nas três formulas avaliadas.

Ainda dentro da pediatria, um trabalho que, de certa forma, tange a farmacologia ocular, pesquisou a indicação, a eficácia e a segurança do uso de membrana amniótica em crianças. Trata-se de um estudo retrospectivo, de 48 prontuários da Universidade do Colorado, divididos em dois grupos: relacionados a Síndrome de Steven Johnson (SJS), n = 32, e não relacionados a Steven Johnson, n=16. O estudo relata que houve sucesso clínico de 93% dos casos no grupo SJS, e 80% no grupo não relacionado a SJS.

l) Refractive surgery

Na cirurgia refrativa, houve um trabalho interessante farmacológico que comparou três diferentes esteroides tópicos em relação a PIO no pós operatório de ceratectomia fotorrefrativa (PRK). O estudo recrutou 535 pacientes consecutivos de PRK e dividiu em três grupos: 1) betametasona; 2) fluormetolona; 3) loteprednol. O estudo utilizou tonometria de goldmann e tonopen, após 1 mês e 3 meses de cirurgia. O estudo encontrou maiores valores de PIO no grupo de betametasona comparado aos outros 2 grupos e conclui que a fluormetolona e o loteprednol tem efeitos mínimos na PIO em cirurgias PRK. Há uma revisão na literatura publicada em 2013 (doi: 10.1007/s40123-013-0020-5) por outro grupo sobre corticoides pós cirurgia de catarata. Tal revisão relata que o acetato de prednisolona e a dexametasona tender a gerar maiores aumentos de PIO quando comparados a gerações mais recentes de esteroides, como a fluormetolona, rimexolone e loteprednol. No entanto, orienta cautela na prescrição e refere que há a necessidade de novos estudos envolvendo tal comparação.

m) Retina, vitreous

l) Anti VEGF

Para iniciar o assunto antiVEGF, é importante citar um trabalho que avaliou a mudança na espessura das células ganglionares em 68 olhos de pacientes submetidos a 31

injeções (em média) de antiVEGF num período de 45 dias, devido a degeneração macular relacionada a idade (DMRI) forma exsudativa. O estudo verificou que houve redução na espessura da camada referida quando comparados ao olho contralateral, que não recebera as injeções. O estudo, todavia, não especifica qual anti VEGF e também não consegue excluir o fato de tal redução dever-se ao curso natural da doença ou ao uso de anti VEGF. Uma análise de coorte maior e com regressão múltipla linear deveria ser feita em tal estudo para complementar a investigação.

Outro estudo, também abrangente, comparou resultados de ensaios clínicos entre bevacizumab, ranibizumab e aflibercept no tratamento de retinopatia diabética e edema macular diabético. O trabalho comparou os estudos do Protocolo I, T, S, RISE/RIDE, RESOLVE, RESTORE, VIVID/VISTA e BOLT e concluiu que ao fim de 2 anos, em regimes mensais de tratamento, os ganhos de acuidade visual dos estudos são similares em todas as drogas. Os desfechos da retinopatia diabética, quando medidos, foram semelhantes entre o ranibizumab e aflibercept.

a. Bevacizumab

Em relação exclusivamente ao Bevacizumab, dois estudos merecem destaque. Um deles avaliou seu uso para neovascularização de coróide relacionada a miopia e o comparou a fototerapia dinâmica (PDT) em um estudo retrospectivo de 7 anos. O estudo obteve um total de 37 olhos (17 bevacizumab vs 20 PDT) e concluiu que a média da mudança da AV foi superior nos olhos tratados com Bevacizumab ao final do *follow up*. Ademais, a queda na AV e a progressão da atrofia coriorretiniana (CRA) após o tratamento com PDT estiveram mais relacionados aos pacientes que apresentaram CRA difusa (categoria 2) no pré-operatório. O estudo não comenta sobre número de injeções nem faz análise de custo dos procedimentos, o que seria interessante.

O segundo estudo com destaque relacionado ao Bevacizumab, avaliou a mortalidade associada às injeções intravítreas em pacientes com DMRI previamente diagnosticados com algum evento cerebrovascular (AVE ou AIT). O estudo utilizou dados de prontuários de 948 pacientes que se enquadravam nestas condições e o comparou com indivíduos semelhantes em gênero e idade do mesmo serviço hospitalar, com eventos cerebrovasculares e que, no entanto, não foram expostos ao antiVEGF (n=1494). O estudo concluiu que o risco de mortalidade foi maior no grupo exposto ao Bevacizumab, principalmente em injeções dentro dos primeiros 3 meses após o diagnóstico de eventos cerebrovasculares. O estudo sugere que na anamnese dos pacientes submetidos a tais injeções, deve ser incluído a história neurológica e que estudos como estes devem ser encorajados em outros antiVEGFs. Importante salientar que um dos autores do estudo recebeu consultoria da Novartis.

b. Ranibizumab

No que tange ao Ranibizumab (RBZ), podemos subdividir os trabalhos: edema macular diabético (DME), degeneração macular relacionada a idade (DMRI) e outros.

Em relação ao DME, um grupo norte americano utilizou dados dos estudos RISE/RIDE (injeções mensais por 2 anos) para avaliar o uso do Ranibizumab em pacientes com alto risco de desenvolvimento de RD proliferativa e concluiu que seu uso foi significativo e benéfico em 80% dos pacientes, independente do *baseline*. O mesmo grupo, utilizando os mesmos dados, avaliou, em outro *paper*, o uso do medicamento em casos com DME e má perfusão macular. Neste caso, eles concluíram que houve melhora da AV e da anatomia macular mesmo nos pacientes em tais condições, portanto não devem ser excluídos de tal

terapia. Já pesquisadores de Stanford divulgaram resultados do segundo ano do estudo READ-3 (protocolo de alta dose – 2mg – mensal de ranibizumab para DME por 6 meses, seguidas de injeções se necessário). Os autores relataram que tanto no grupo que fez uso de alta dose, quanto no grupo que fez uso de 0,5mg de ranibizumab, houve ganho visual, com pacientes do grupo de baixa dose com ganho maior de letras. Relatam ainda que os ganhos de visão e de estrutura macular obtidos no mês 6 foram mantidos até o mês 24, sem novos efeitos adversos. Eles concluem, então, que não houve benefício do uso de tal dose. Um grupo britânico avaliou o uso do medicamento na mesma patologia, no que chamou de “real world”, em 391 olhos durante 2 anos. Os autores concluíram que houve melhora nos fatores clínicos e de imagem, com redução das injeções e espaçamento das consultas entre o primeiro e o segundo ano de acompanhamento.

Já em estudos sobre o uso do RBZ na DMRI, o primeiro a ser citado, realizado por um grupo da Turquia, fez uma avaliação de segmentação de camadas da retina (através do *Heidelberg eye explorer* com prováveis imagens do OCT *Spectralis* – os autores não especificam o modelo) em 33 pacientes com DMRI neovascular após tratamento com RBZ. Relatam mudança nas camadas: células ganglionares, plexiforme interna e nuclear interna, além de mudança na espessura total retiniana e afinamento do EPR após um ano de tratamento. Já pesquisadores canadenses fizeram análise do estudo CANTREAT, um ensaio clínico com RBZ no regime de tratar e estender em pacientes com DMRI neovascular por 2 anos. Os pesquisadores concluíram através dos dados que o regime analisado é comparável ao regime mensal em termos de melhora de AV ao final do primeiro e do segundo ano do estudo, porém com menor número de injeções. Outros resultados nesta mesma área, foi divulgado pelo grupo da norte americano já comentado nesta seção, através de uma subanálise do estudo HARBOR. Nesta subanálise, foi avaliado se a duração na resposta a antiVEGFs prévios reflete em futura atividade da doença. Os autores relatam que longos períodos de quiescência pode predizer maiores intervalos livres da doença, no entanto os resultados variaram entre os pacientes e que a atividade da DMRI possui natureza *unpredictable* por ora.

Por outro lado, um estudo piloto avaliou a associação (ou não) de indometacina 0,5% colírio (3x/dia) ao uso de RNZ em 22 pacientes com DMRI exsudativa. Após 6 meses, os autores, italianos, concluíram que o uso do AINE pode agir de forma aditiva na ação do antiVEGF no sentido da redução de espessura central retiniana e que um estudo maior é necessário. O uso de AINE ou outras drogas anti inflamatórias é suscitado por outro artigo, porém sobre a elevação dos níveis de IL-6 observado em pacientes com RD proliferativa não panfotocoagulados, submetidos a VVPP. Eles sugerem que terapia anti inflamatória pode ajudar nestes casos.

Um grupo chinês apoiado pela Novartis, ainda comparou pacientes com DMRI neovascular com coroidopatia polipoidal vs pacientes DMRI neovascular sem coroidopatia, envolvidos no ensaio clínico chinês multicêntrico DRAGON, tanto em esquema mensal quanto PRN. Refere que o uso de RBZ 0,5mg monoterapia foi efetivo na melhoria da AV dos pacientes com coroidopatia polipoidal e que o número de injeções após 2 anos foi similar entre os grupos, com segurança, segundo os resultados.

Outras condições nas quais o RNZ foi avaliado, incluem a oclusão venosa retiniana. Mais uma vez um grupo norte americano (formado por pesquisadores de Baltimore e de São Francisco), publicou na AAO sobre o uso do RNZ, desta vez, sobre oclusões venosas. Eles compilaram dados dos estudos BRAVO (ramo de veia), CRUISE (veia central) e SHORE (eficácia e segurança no esquema PRN) e relataram que o RBZ resulta em ganhos rápidos e

significativos em termos visuais nestes pacientes, com ganhos mantidos seguindo o regime PRN.

c. Aflibercept

Para introduzir os estudos sobre aflibercept, um trabalho de Newcastle avaliou a resposta proliferação angiomas retiniana, uma forma distinta de DMRI, em 12 meses após o uso dessas 8 injeções intravítreas em 51 olhos. Além disso, comparou os dados com o estudo View-2 (que analisou a efetividade do aflibercept para o tratamento de todos os subtipos de neovascularização coroidal associados a DMRI exsudativa), na semana 52. Os autores relatam efetividade no uso do medicamento após a 52ª semana do início do tratamento e que os resultados visuais e anatômicos são comparados aos do View-2.

Sobre neovascularização de coróide relacionada a DMRI, um grupo de Hong Kong avaliou o uso de PDT em pacientes com diagnóstico de coroidopatia polipoidal que receberam injeção de aflibercept 2mg ou de ranibizumab 0,5mg de forma retrospectiva. Segundo os autores, além de ambos os antiVEGFs serem efetivos na melhoria anatômica e visual, o aflibercept obteve melhora da AV de maneira mais rápida e com menor proporção de indivíduos que necessitaram do uso de PDT. Ademais, pesquisadores do Japão relataram que o aflibercept é efetivo em casos de paquicoroide e em neovascularização relacionada a DMRI, porém se mostrou mais efetivo em termo de desfecho visual nos casos de paquicoroide. Ainda sobre coróide em DMRI, um trabalho multicêntrico avaliou o uso do Aflibercept em casos de descolamento do EPR (PED) secundários a DMRI neovascular, com boas respostas. Os pesquisadores relatam melhora na AV, no tamanho dos PEDs e na espessura retiniana entre os pacientes responsivos, com poucos eventos adversos. Altas taxas de recorrência de atividade da doença (57%) foi observada no regime bimestral de aplicação da droga.

O uso do Aflibercept em casos de Retinopatia Diabética e EMD teve dois trabalhos em destaque. Um deles, analisou os fatores de *baseline* que afetariam mudanças nos pacientes submetidos às injeções do medicamento nos estudos VIVID/VISTA. Os autores concluíram que 34% e 37% dos pacientes que receberam injeções mensais e bimestrais, respectivamente, tiveram melhora de pelo menos 2 *steps* no score DRSS na 100ª semana, comparado a 10% do grupo do laser. Um *baseline* de severidade da doença pior esteve mais relacionado a uma melhora mais provável, independente do grupo. Outros fatores como idade, duração do DM, HbA1c, AV e espessura retiniana foram preditores considerados “menores” pelos resultados do estudo. Outro estudo que utilizou dados do VIVID e do VISTA, avaliou desfechos relacionados a cirurgia de catarata nesses pacientes submetidos a aflibercept ou laser após 100 dias de cirurgia. Os autores referem que o tempo para a cirurgia não teve relação com o grupo aflibercept ou laser. Houve melhora da AV, como esperado após a cirurgia de catarata em ambos os grupos e que, apesar do aumento da espessura retiniana após a cirurgia em ambos os grupos, nos pacientes que receberam as injeções, as espessuras foram menores comparadas ao grupo do laser. Em uma análise post-hoc, a AV tende a ser melhor nos pacientes submetidos às injeções.

d. Ziv Aflibercept

Três trabalhos destacam-se sobre o Ziv-Aflibercept. Dois deles tratam do seu uso no EMD e um deles em oclusão venosa retiniana. Um dos trabalhos sobre EMD avaliou o uso do medicamento supracitado, na dosagem de 1,25mg/0,05ml, de forma não comparativa, em 54 pacientes virgens de tratamento por 3 meses, com bons resultados de AV, espessura retiniana e com boa segurança. Em outro estudo, avaliou diferentes doses de Ziv-aflibercept

(1,25mg e 2,50mg) comparado ao Bevacizumab (1,25mg), todos a cada 4 semanas, como um ensaio clínico randomizado, duplo cego, por 1 ano. O estudo relata efetividade nas duas dosagens e com superioridade em termos de melhora de AV e espessura macular comparada aos olhos do grupo Bevacizumab nos olhos com AV inicial pior que 20/50.

Pesquisadores egípcios, compararam o uso do Ziv aflibercept (1,25mg/0,05ml) em 18 olhos com edema macular secundário a oclusão venosa retiniana (central ou de ramo) e descreveram efetividade e segurança no uso do fármaco, após 30 dias da injeção. O estudo limita-se, principalmente, pelo tempo de acompanhamento. Seria difícil afirmar em termos de efetividade e segurança do fármaco em um período restrito como 30 dias, porém fomenta a possibilidade de um tratamento menos oneroso comparado ao Aflibercept (Eylea).

e. Conbercept

Ainda sobre oclusões venosas retinianas, um grupo chinês, avaliou o uso do conbercept 0,5mg – um anti VEGF aprovado na China e produzido através do domínio 2 extracelular do VEGF receptor 1 e dos domínios 3 e 4 extracelular do receptor VEGF receptor 2 fundidos a porção Fc da imunoglobulina G1- nos casos de edema macular secundário a oclusão venosa retiniana. O estudo avaliou 65 olhos no esquema PRN mensal por 24 semanas. Os autores descrevem que 48% e 50% de melhora de AV esperada em 24 semanas nos grupos de oclusão central e de ramo, respectivamente, com redução na espessura central retiniana. No grupo de pacientes com oclusão central, foi descrito 1 episódio de AIT como efeito adverso.

Outro grupo, também da China, avaliou o uso do medicamento associado ou não a fotocoagulação grid laser nos casos de EMD. O estudo concluiu que o laser ajuda a diminuir o número de injeções e que o medicamento foi aparentemente efetivo nos casos de edema macular diabético.

II) Outras terapias intravítreas

Sobre novas abordagens intravítreas, um dos estudos avaliou o uso de 3 injeções mensais de Fasudil 50uM/L (inibidor Rho kinase) associado ao bevacizumab 1,25mg intravítreo vs Bevacizumab 1,25mg isolado, em casos de edema macular diabético. O estudo relata que o uso de Fasudil adjuvante a terapia aparentemente prolonga (3 meses a mais no estudo) o efeito do Bevacizumab através de uma via independente do VEGF, com redução de espessura macular significativamente superior ao bevacizumab isolado.

Outro medicamento intravítreo submetido a novas pesquisas, foi a ocriplasmina, um medicamento aprovado pelo FDA dos EUA para casos de tração vitreomacular, amparado pelos ensaios MIVI-TRUST. Os autores do trabalho apresentado na AAO divulgaram resultados da fase 4 do ensaio clínico ORBIT, comparando dados do MIVI-TRUST com o “real-world”. Eles relatam que, de acordo com o Central de Leitura de Dados (fonte dos casos) 10% dos pacientes tratados pelo MIVI-TRUST não possuíam diagnóstico de tração vítreo macular, e que houve melhora no estudo deles no primeiro mês de 45%, maior que no MIVI-TRUST, demonstrando a importância da seleção dos pacientes. O estudo refere melhora da AV e redução dos indivíduos que tiveram piora da AV ao longo do tempo, sem novos sinais relacionados à segurança da droga.

A ocriplasmina também foi apresentada no *Subspecialty day* como uma das opções para tração vítreo macular (comparada ao gás e à VVPP). Peter Stalmans relata dados de estudo fase 4 (PBRER4) consistentes com o estudo fase 3, que demonstra eficácia e

segurança da ocriplasma para esses casos, provavelmente relacionados a ação farmacológica da substância na redução das forças de tração e melhora dos sintomas. No entanto, VVPP foi escolhida por 70% da audiência como melhor opção para a TVM.

III) Implantes

Uma linha de pesquisa já comentada aqui e exaustivamente abordada pela indústria na AAO foram os medicamentos liberados através de implantes. No setor da retina, há importante expressão destes trabalhos. Em sua grande maioria, os trabalhos abordam o implante de dexametasona intravítrea em diversos casos e suas possíveis mudanças relacionadas segurança desses implantes.

Em casos com edema macular cistoide (EMC) e *retinitis pigmentosa*, 45 olhos foram avaliados e foi descrito melhora na AV e resolução do EMC temporária, com duração de até 4 meses. Este estudo se relaciona com outro trabalho publicado sobre Retinite Pigmentosa que verifica aumento dos níveis de proteína C reativa na doença e sugere que o PCR pode ajudar como biomarcador e abre espaço para inferir que terapia anti inflamatória pode auxiliar na questão. Já nos casos de edema macular diabético, um grupo de Barcelona verificou que: os casos de EMD tratados no “real world” tem características diferentes das dos *clinical trials*, sendo possuem pior AV e espessura macular de base; os olhos virgens de tratamento respondem melhor, com maior número de injeções, melhora da AV mantida por mais tempo, com resolução similar do edema comparado aos olhos já tratados; foi de 29% a probabilidade de PIO acima de 25 dentro de 24 meses e que 53% precisou de medicamento para reduzir a PIO pelo menos uma vez. Em suma, refere que “o quão antes, melhor”. Nos casos com edema macular secundário a oclusão venosa retiniana, pesquisadores turcos utilizaram o *Dynamic Vessel Analyser* e relataram que o implante não alterou as razões de dilatação entre artérias e veias, no entanto foi observado teve efeito vasoconstritor nas veias.

Sobre as complicações do implante de dexametasona e ainda sobre oclusão venosa retiniana, autores britânicos publicaram na AAO que o implante de dexametasona gera um aumento precoce temporário na PIO nos olhos com glaucoma ou hipertensão ocular de base é aceitável e comparável a outros estudos em paciente sem diagnóstico prévio de glaucoma, dessa forma, eles advogam que esta classe de pacientes não deve ter seu tratamento com implante de dexametasona contra indicado, porém o monitoramento é necessário. O grupo de Barcelona também investigou a probabilidade de aumento de PIO após o implante no “real world” e da mesma forma como o estudo do mesmo grupo supracitado, referem que o *baseline* do “real” é diferente dos *clinical trials*, que as elevações da PIO relativas ao Ozurdex são leves (no acumulado de 24 meses: 30 % acima de 25mmHg e 7% acima de 35mmHg), 54% necessitou de medicação dentro de 2 anos e 0,9% necessitou de cirurgia no período e, por fim, que os desfechos são compatíveis com os ensaios clínicos (MEAD). Ainda sobre as complicações, a taxa de descolamento de retina e de endoftalmite destes implantes foi avaliada por um grupo do Bascom Palmer, não só em implantes de dexametasona (Ozurdex), mas também em implantes de fluocinolona (Retisert). O estudo, retrospectivo de 3 meses pós implante, concluiu que, em média, o implante de fluocinolona esteve associado a maiores taxas de descolamento de retina (especialmente dentro do primeiro mês – 1,3% dos casos com lateralidade definida - e que não houve diferenças nas taxas de endoftalmite após 6 semanas de implante (não houve casos de endoftalmite em olhos com lateralidade definida).

Outras formulações de implantes que merecem destaque são duas. Uma delas pesquisa o depósito de Sunitinib (GB-102) para casos de DMRI exsudativa. Foi testado em coelhos por um grupo norte americano, com dose de 0,05mg efetiva no controle da neovascularização em 3 meses, com níveis comparáveis aos obtidos no 6º mês e com provável bloqueio da via VEGF e da PDGF, reduzindo o número de injeções. Publicado e divulgado em reportagem pela revista *Eye wired*, o implante sustentado de aflibercept baseado em hidrogel está sendo desenvolvido pela Ocular threpeutix e pela regeneron de maneira colaborativa para o tratamento da DMRI exsudativa, com o objetivo de reduzir o número de injeções para 6 meses. Detalhes da reportagem, realizada na AAO em: <http://www.aao.org/interview/latest-on-dry-amd>.

IV) Medicamentos orais

Alguns medicamentos orais foram avaliados, como agentes anticoagulantes relacionados a cirurgia vitreoretiniana e hidroxicloroquina.

Em relação aos agentes anticoagulantes, um grupo da Universidade do Alabama avaliou retrospectivamente o uso de diversos anticoagulantes e o risco de complicações relacionadas a hemorragia no intraoperatório. No entanto, o grupo não observou complicações hemorrágicas nas VVPP analisadas (que incluíram uso de 23-, 25- e 27-gauge sem sutura). Um grupo indiano também avaliou o risco de complicações hemorrágicas intraoperatórias em pacientes sob anticoagulação, neste caso em especial os anticoagulantes não relacionados a Vitamina K (ex Pradaxa e Xarelto). O estudo também verifica baixos índices de hemorragia em todos os tipos de anticoagulantes e antiplaquetários, sem aumento do risco associado a tais drogas não relacionadas a vitamina K. Os autores sugerem novos estudos em pacientes predispostos a sangramento. A dificuldade que reside no desenho desses estudos seria na aceitação do conselho de ética para tal procedimento em um paciente sabidamente de risco e, também, na aceitação por parte dos cirurgiões em realizar cirurgia em um paciente sabidamente de risco. Dessa forma, os desenhos retrospectivos de estudo são os mais factíveis neste momento.

Um estudo, de autores de NorthShore, verifica que a dose prescrita por reumatologistas de hidroxicloroquina é excessiva em metade dos pacientes avaliados na instituição dos mesmos. Já pesquisadores de Cleveland avaliaram que há progressão da retinopatia por hidroxicloroquina após a interrupção do medicamento e que olhos com retinopatia severa possuem mais chances de progredir. Uma pesquisa se relaciona com a outra, desta forma, é importante o contato do médico reumatologista com o oftalmologista e o contínuo monitoramento dos pacientes.

Novas drogas para o PVR foram expostas em um update por Richard Kaiser no *Subspecialty day*, como isotretioína e metotrexate. O autor comenta sobre o DELIVER trial, que avalia a isotretioína vs controle em pacientes de alto risco de desenvolvimento de PVR, com superioridade da isotretioína em relação do primary endpoint (retina colada após uma cirurgia). Comentou também de um estudo fase 1 de 10 pacientes num follow up de 4 meses com uso de MTX, no qual 7 deles obtiveram sucesso após a cirurgia no período observado.

V) *Surgical related*

Nos trabalhos relacionados às cirurgias, foi abordado desde o não uso de blefarostato em injeções intraoculares até os aspectos relacionados à presença do óleo de silicone na cavidade vítrea.

Em relação ao blefarostato e seu não uso, a questão se deve ao uso cada vez mais frequente, sendo mais um procedimento clínico que cirúrgico. O grupo norte americano que avaliou 78 mil injeções consecutivas com a técnica de injeção sem o uso de blefarostato, com proporções de endoftalmites similares aos com uso de blefarostato. Isso reduz custos e acelera o processo, produção e uso de tais medicamentos, sendo importante para a área farmacológica.

No *Subspecialty day*, foi abordado o uso da sonda endoscópica, porém encontra certa dificuldade na aceitação devido à falta de estereopsia. Paulo Stanga expos um estudo com protótipos de vitreófagos hipersônicos como alternativa aos *guillotine-based*. Segundo seu estudo, conclui que o *flow rate* independe do gauge utilizado, com possibilidade do uso de menores gauges, bem como taxas de infusões menores. María H Berrocal palestrou sobre o vitrectomia 27 gauge e suas vantagens. Refere ainda, que suas limitações estão no uso para remoção de OS pesados ou com 5000cs, na maior alteração verificada nas bordas de roturas gigantes e na curva de aprendizado de seu uso em pacientes com patologias anteriores que possam encurvar os instrumentos.

Uma das discussões fomentadas no *Subspecialty day*, foi sobre a pragmaticidade da “office-based surgery”. Os principais argumentados contra (inabilidade, tecnologia insuficiente e poucas indicações) foram rebatidas pela equipe incumbida à defesa do seu uso. Um dos aparelhos citados na parte de tecnologia é o SurgiCube, uma unidade modular com a função de esterilizar de ar, através de um fluxo laminar. Outros aparelhos portáteis como o Operio (fluxo por cima), e SteriStay (fluxo por baixo) também foram citados. Apesar dos argumentos, 85% da plateia que votou, acredita que ainda não estamos preparados para o uso das cirurgias “office based”.

Também foi avaliado o uso de azul brilhante em culturas. Segundo os autores, os fatores relacionados a toxicidade do seu uso, como concentração, duração da exposição do corante, exposição do corante à luz, solvente utilizado e osmolaridade da solução já foram estudadas, no entanto, poucos estudos avaliaram os mecanismos relacionados a toxicidade. O estudo avaliou o stress inflamatório, mitocondrial e relacionado ao retículo endoplasmático em culturas celulares de células de epitélio pigmentado (ARPE-19) expostas a diferentes concentrações de azul brilhante OculbluePlus (1:2, 1:4, 1:6 e não diluído) expostas ou não a luz, versus células não tratadas e células com BSS, também expostas ou não a luz. O estudo utilizou isolamento de RNA e conversão de cDNA. O estudo concluiu que o azul brilhante diminui a viabilidade celular de acordo com tempo e de acordo com a concentração. Conclui que o stress celular é maior na presença de luz (que leva ao stress oxidativo). Houve aumento de stress mitocondrial (devido ao mínimo aumento de GRP78) que, segundo o estudo, trata-se de uma resposta celular protetora à exposição à luz. Não houve diferenças significativas de toxicidade entre com o corante não diluído em relação aos diluídos, no entanto os autores referem que mais estudos são necessários para avaliar isso em relação ao prognóstico visual.

Em relação ao óleo de silicone (OS), uma boa revisão, principalmente no que tange os OS pesados, foi levantada no *Subspecialty day*. Um dos pontos a serem citados é que a retinotomia deve ser realizada com cuidado nos pacientes com *buckle*. Outro ponto é sobre as reoperações em pacientes com OS: “*All silicone oil reoperations should be performed under oil; fórceps membrane peeling, subretinal surgery, and retinectomy work very well under oil. There is no need to remove oil and use liquid perfluorocarbons and then replace the oil at the end of the case in PVR reoperations with oil present*”. Abaixo seguem algumas

características farmacológicas dos principais óleos de silicone pesados disponíveis (página 17 do Syllabus):

Heavy Silicone Oils

Oxane HD

Oxane HD (Bausch+Lomb; Toulouse, France) is a mixture of 5700 mPas PDMS and RMN-3 (perfluorooctyl-5-methylhex-2-ene), a mixed fluorinated and hydrocarbonated olefin. The surface tension and the interfacial tension of this agent against water are similar to those of perfluorocarbon liquids (41 mN/m), and its specific gravity is only slightly greater than that of water (1.02 g/cm³). Its high viscosity (3800 mPas) reduces the risk of early emulsification. The rate of inflammatory reactions related to the use of Oxane HD was reported as from 3% to 37% of treated patients.

Densiron 68

Densiron 68 (Fluoron; Neu Ulm, Germany) is an admixture of F6H8 (30.5%) and PDMS 5000 mPas (69.5%); thereby, the viscosity was increased to 1387 mPas. This translated into a reduced ability for dispersion and emulsification, consequently irritability to ocular structures.

HeavySil (HSIL)

HeavySil (ALCHIMIA srl; Padua, Italy) is made from the combination of high purity 75% silicone oil 5000 cSt (polydimethylsiloxane) and 25% perfluoroalkyloxyoctane (C₁₁H₁₁F₁₃O); it has a density of 1032 and a viscosity of 1500 cSt. Its stability and high affinity for silicone oil are due to the presence of a partially fluorinated ether instead of an alkane.

Densiron Xtra

Densiron Xtra (Fluoron; Neu Ulm, Germany) is the latest heavy silicone oil on the market. It has improved the properties of Densiron 68 by exchanging the basic silicone. Densiron Xtra no longer uses a Newtonian 5000-cSt silicone oil but the Siluron Xtra with its dynamic viscosity. Siluron Xtra incorporates a mixture of 2 silicone oils with different viscosities; 90% of the Xtra is a 1000-cSt oil, 10% is a high molecular weight silicone oil with a viscosity of 2.500.000 cSt (423000da). The advantages are (1) it is easier to inject, (2) injection time is dramatically reduced compared to Densiron 68, and (3) it could be injected through 25- and even 27-gauge cannulas. Explantation is easy due to the bubble effect. Xtra has less emulsification risk compared to Densiron 68, and hence, less inflammation.

We will present our initial results using Densiron Xtra, which is the latest heavy silicone on the market, on complicated retinal detachments.

In conclusion, the introduction of HSOs represents an improvement in vitreoretinal techniques. The real utility of the use of HSOs depends on the correct selection of the patients for the treatment.

O destaque coube ao Densiron Xtra, que substituiu o OS 5000cs newtoniano usado na composição do Densiron 68 por um de viscosidade dinâmica (Siluron Xtra), composto de uma mistura de 90% de OS 1000cs e 10% de OS de alto peso molecular com viscosidade de 2.500.000cs. Suas vantagens residem no fato de que pode ser injetado mais “facilmente” e mais rapidamente (mesmo com uso de 25 ou 27 gauge) e de que emulsifica menos que o Densiron 68.

Além disso, um trabalho exposto avaliou que a espessura macular central é diminuída em olhos com OS (utilizou OS de 1300 e 5500cs), principalmente as custas de redução de camadas internas. O estudo refere que após a retirada a espessura tende a ser semelhante ao olho contralateral e infere que pode existir uma alteração funcional relacionada à alteração estrutural.

O uso do *buckle* também foi citado em uma discussão sobre a realização de vitrectomia, apenas, em roturas gigantes. Seu uso foi advogado pelo grupo contra, referindo que seu uso pode aliviar a tração retiniana e que não há estudos dizendo que seu uso predispõe à falência cirúrgica.

Já em relação ao perfluorcarbono (PFC), houve uma revisão interessante, no entanto sem aspectos muito inovadores. Suas principais indicações estão no *peeling* de MLI, no *flattening* do PVR e na proteção retiniana em algumas manipulações (como por exemplo reposicionamento de LIO).

VI) Futuro

Alguns trabalhos abordam novas perspectivas em termos de materiais e abordagens. Cita-se o uso de terapia celular, implantada via supracoroidea em modelos de suínos, a avaliação de disautonomias, neurodegeneração em pacientes com diabetes mellitus, a avaliação e a associação de genes (GSTM1/GSTT1) com a retinopatia diabética, a pesquisa de fatores inflamatórios (ligados ao complemento 3 e o polimorfismo cc cytokine ligand 2) e níveis de ácidos (eicopentaenoic e docosahexaenoic) na DMRI merecem destaque. São estudos pontuais, alguns ainda em *in vitro* ou em *anima vili*, que podem fomentar abordagens diferentes dos mesmos problemas enfrentados.

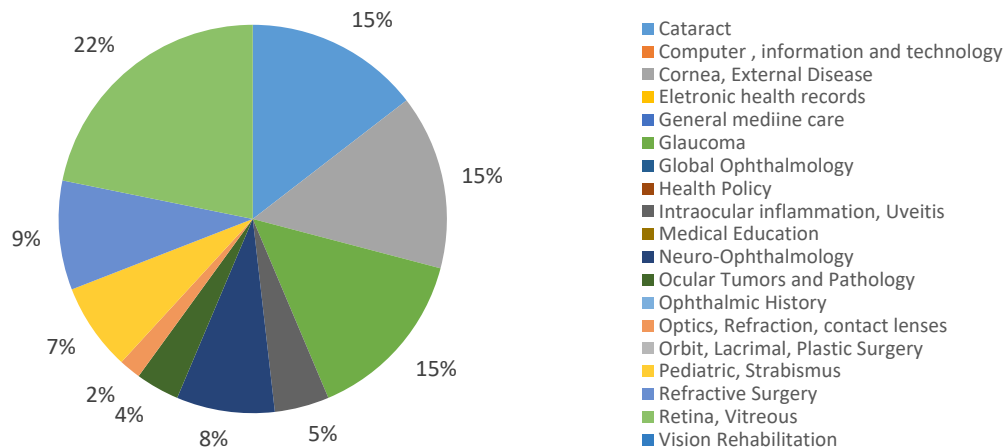
Um fato importante a ser citado foi a exposição do uso de *compounding drugs* e biosimilars, como BevacRel, Razumab e CizumabTM. Em uma discussão, o grupo que

defendeu seu uso, relatou taxas similares de complicações e relatou importante supervisão do FDA na composição destas drogas. O grupo contra baseou-se no argumento dos relatos de infecções secundárias a composição inadequada destas drogas. Uma das exposições também mostrou a presença de gotas de óleo em seringas utilizadas para injeções intravítreas de *compounding drugs*. Mesmo assim, os autores incumbidos a fazer oposição ao uso dessas drogas, referem que há uma crescente confiabilidade de tais drogas, porém ainda não há 100% de confiança. Por fim, a maior parte da audiência (59%) votou que estas drogas são confiáveis.

3 Discussion / Conclusions

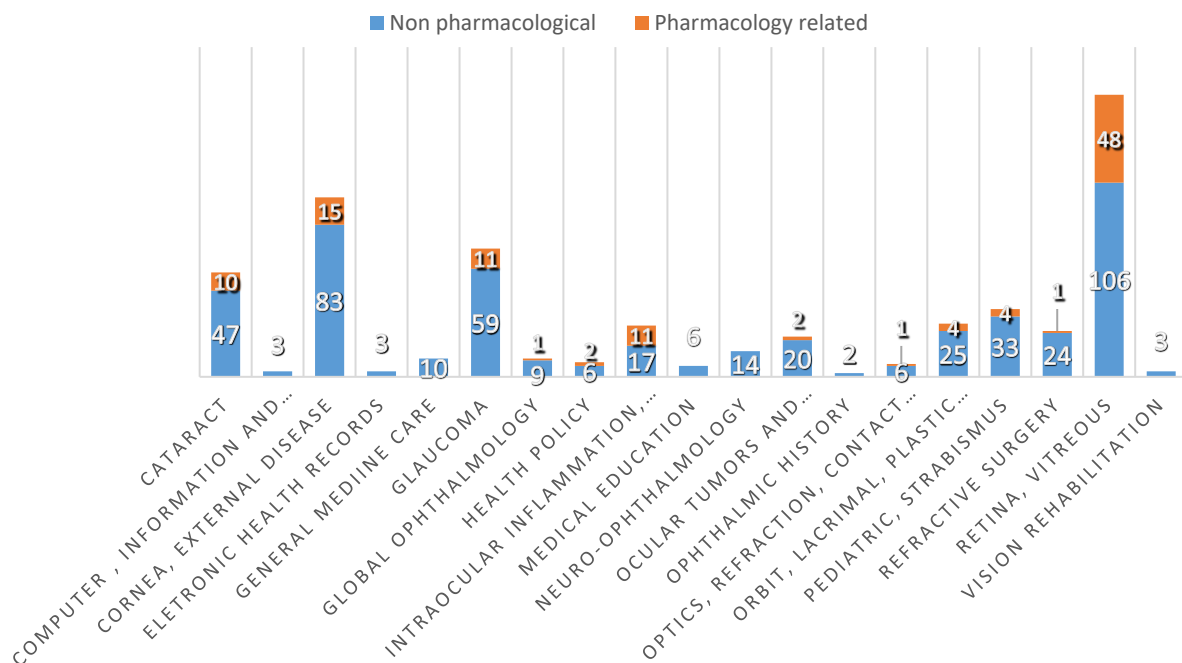
O encontro da Academia Americana de Oftalmologia em 2016 expôs 110 *original papers* e 586 *posters*, em 5 dias de congresso. Além disso, fomentou o networking e transmissão do conhecimento nas diversas apresentações nos *Subspecialty days* e diversas aulas e exposições – em sua grande maioria pagas.

POSTERS



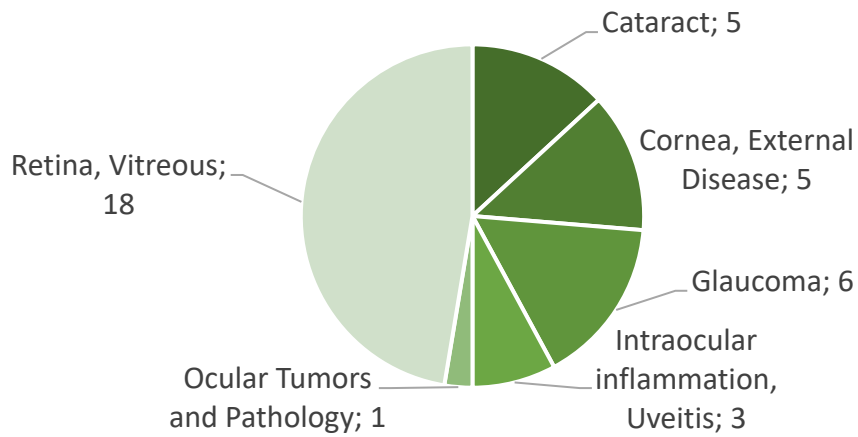
Os trabalhos relacionados à farmacologia ocular estiveram presentes em cerca de 20% das exposições, cerca de 34% dos autores de pôsteres declararam conflitos de interesse.

POSTERS

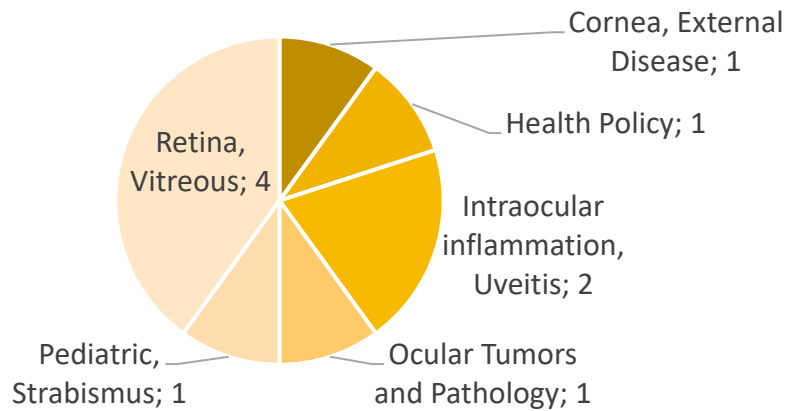


De dez pôsteres relacionados à farmacologia ocular com premio, cinco deles foram de autores financiados pela indústria, em sua maioria na área da retina e da úvea.

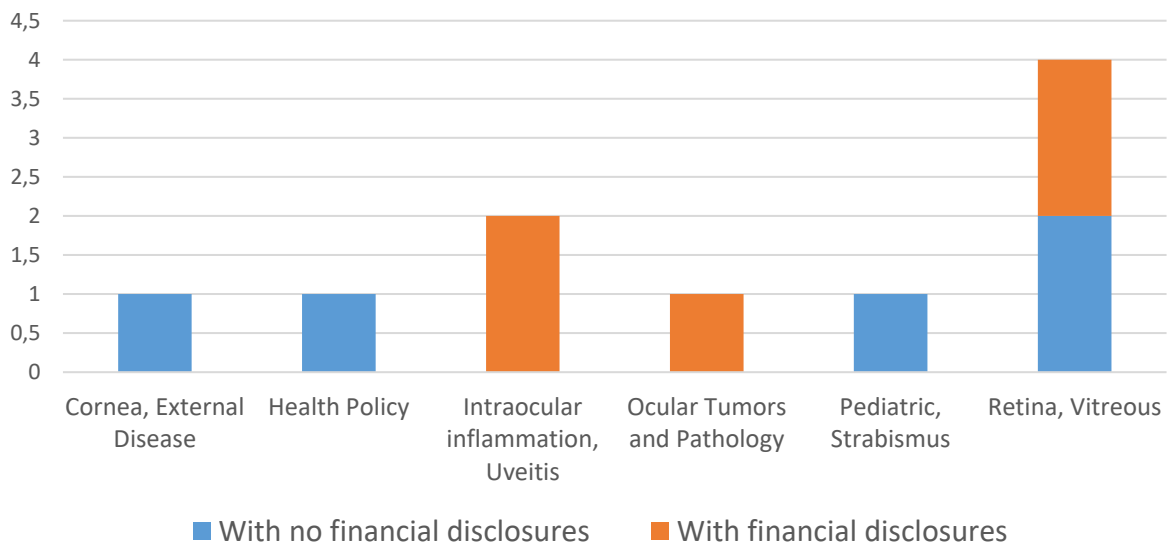
Pharmacological papers with financial disclosures



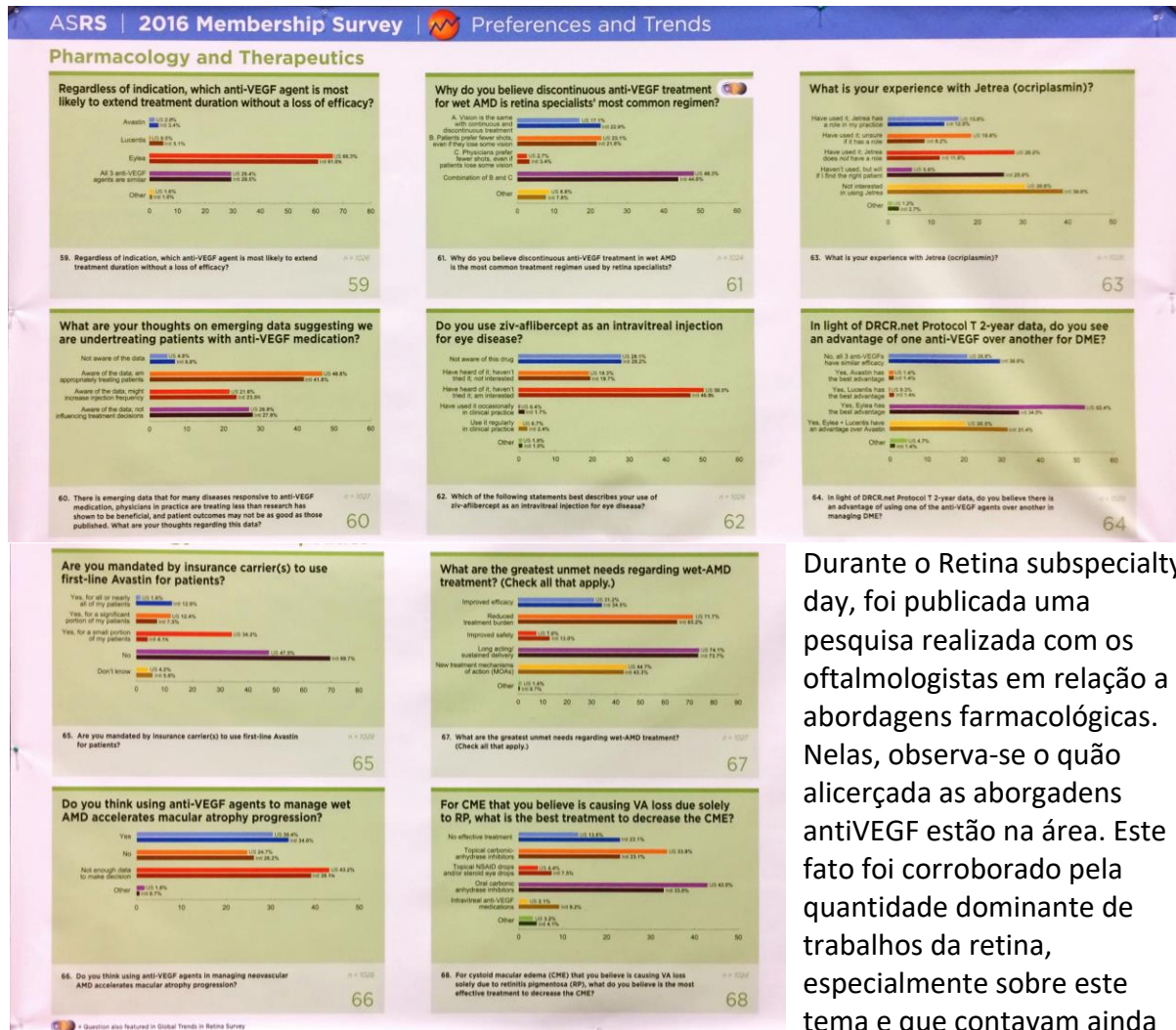
Best Posters Awards



Pharmacological Best Posters



Os temas que mais se destacaram foram a avaliação da eficácia e segurança dos anti VEGFs, em diversas condições, a utilização de medicamentos com liberação controlada, como implantes e moléculas de liberação assistida, além de novos dispositivos e técnicas como lentes embebidas em medicamentos, nanopartículas em anestesia e novas colas biológicas.



Durante o Retina subspecialty day, foi publicada uma pesquisa realizada com os oftalmologistas em relação a abordagens farmacológicas. Nelas, observa-se o quão alicerçada as abordagens anti-VEGF estão na área. Este fato foi corroborado pela quantidade dominante de trabalhos da retina, especialmente sobre este tema e que contavam ainda

com o suporte financeiro da indústria.

A Academia proporciona uma experiência intensa e que, por muitas vezes, mesmo com apenas um assunto, como farmacologia ocular, exige um *multi-tasking* difícil de ser obtido sem uma equipe focada. Além disso, ainda há atração e bastante fomento em aulas e cursos pagos, que geram fomento da indústria e induzem a um maior *compliance* dos expectadores nas palestras.

4 Acknowledgments

O Setor de Farmacologia Ocular agradece o generoso apoio da empresa Ophthalmos para a participação no congresso de 2016 da Academia Americana de Oftalmologia.

5 References

- AAO open resources at : www.ao.org
- Our resources from AAO temporarily at:
https://1drv.ms/f/s!AhRfACeH_HYB7X5Ja_ZDCwUdw53Y
- References, divided into categories:

CATARACT

Session: PO002

Pooled Safety of Sustained-Release Dexamethasone Depot (Dextenza) in 2 Phase 3 Clinical Trials Evaluating Postcataract Pain/Inflammation

Session: PO006

Evaluating Outcomes of Glued vs. Scleral Sutured IOL Implantation

Session: PO008

Histological Changes Around Haptic of the Intrasceral Fixated IOL and Around the Suture of Suture-Fixated IOL Utilizing Immunological Dyeing in White Rabbit Eyes

Session: PO009

Glued Capsular Hook: A New Device for Sutureless Transscleral Capsular Bag Fixation

Session: PO016

Glue-Assisted Posterior Chamber IOL Implantation With Intrasceral Tunnel Fixation: An Analysis of Surgical Indications and Outcomes

Session: PO298

Comparing the Variation in Volume and Drops per Bottle of Postoperative Antibiotics

Session: PO299

A Literature Review and Update on the Incidence and Microbiology Spectrum of Post-Cataract Surgery Endophthalmitis Over the Past 2 Decades in India

Session: PO302

Non-Industry Sponsored Report of Triamcinolone-Moxifloxacin Dropless Cataract Surgery: Initial Observations

Session: PO312

Residual Enzymatic Detergent Residue on Phacoemulsification Tips Following Multiple Steam Sterilization Cycles With and Without Enzyme Detergent Use

Session: PO313

Prevention of Staphylococcus aureus Endophthalmitis Using a Single Dose of Moxifloxacin-Loaded Microspheres in a Rabbit Model

Session: PO315

Brilliant Blue G as an Alternative to Trypan Blue for Conducting Continuous Curvilinear Capsulorrhexis in Cataract Surgery

CORNEA

Session: PO034

A Novel Treatment for Dry Eye Syndrome With Autologous Serum at Our Fingertips

Session: PO036

Methicillin-Resistant Staphylococcus Keratitis in a Referral Ophthalmology Center

Session: PO044

Effects of Sunitinib and Bevacuzimab on VEGFR-2, VEGF-A and MiRNA Levels on Experimentally Induced Corneal Neovascularization

Session: PO052

Femto-Assisted Lamellar Keratoplasty Using Synthetic Collagen

Session: PO057

A New Bioadhesive for Rapid and Long-term Repair of Corneal Stromal Defects

Session: PO067

Surgical vs. Medical treatment for Ocular Surface Squamous Neoplasia: A Quality-of-Life Comparison

Session: PO073

Cut-Trim-Paste: A Sutureless, Glue-Free, and No Conjunctival Autograft— A New Surgical Approach to Primary Pterygium

Session: PO326

Comparison of Efficiencies of N-Butyl-2-Cyanoacrylate and Ankaferd in Experimentally Formed Corneal Perforation With Tissue Loss

Session: PO342

Effects of Omega-3 From Fish Oil vs .Flaxseed Oil on Dry Eye Disease Secondary to Meibomian Gland Dysfunction

Session: PO351

Topical Low-Dose Nonpreserved Dexamethasone for Chronic Ocular Surface Disease Refractory to Conventional Therapy

Session: PO352

Lifitegrast 5.0% vs. Placebo for Dry Eye Disease: Pooled Symptom Outcomes from the OPUS-2 and OPUS-3 Phase 3 Studies

Session: PO360

Long-term Treatment with Montelukast in Vernal Keratoconjunctivitis: Prevents Relapse of Activity

Session: PO364

Comparative Evaluation of Efficacy of Oral Voriconazole and Oral Ketoconazole as an Adjunct to Topical Natamycin in Severe Fungal Keratitis: Randomized Controlled Trial

Session: PO365

Multicenter Phase 2 Exploratory Study Evaluating the Safety and Efficacy of Sustained-Release Dexamethasone Depot (Dextenza) for Treatment of Dry Eye Disease

GLAUCOMA

Session: PO087

Assessment of Corneal Changes Associated With Topical Antiglaucoma Therapy Using In Vivo Confocal Microscopy

Session: PO097

Evaluation of the Safety and Efficacy of Rho Kinase Inhibitor: Ripasudil Hydrochloride Hydrate for the Reduction of IOP

Session: PO098

One-Year Additive Effect of Rho Kinase Inhibitor in Patients With Glaucoma Uncontrolled Under Maximum Medical Therapy

Session: PO102

Oral Propranolol in the Prevention of Sight-Threatening Choroidal Effusion After Glaucoma Surgery in Sturge-Weber Syndrome

Session: PO116

The 24-Hour Effects of Brinzolamide / Brimonidine Fixed Combination on IOP and Ocular Perfusion Pressure

Session: PO391

Comparison of Corneal Biomechanical Properties in Normal-Tension Glaucoma Patients With Different Visual Field Progression Speed

Session: PO394

Morphological and Functional Evaluation of Citicoline Effect on Primary Open-Angle Glaucoma Patients: Two-Year Follow-up Study

Session: PO397

Histone H2B as an Indicator of Severity of Retinal Ganglion Cell Damage in Patient With Acute Primary Angle Closure

Session: PO399

Latanoprostene Bunod Ophthalmic Solution 0.024% for IOP Lowering in Glaucoma: Responder Rates in Phase 3 Studies

Session: PO407

Overview of the Phase 2 Program for a Sustained-Release Travoprost Intracanalicular Depot for Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension

Session: PO408

Supraciliary Microstent Implantation for Lowering IOP in Glaucoma Patients Undergoing Cataract Surgery: Randomized, Controlled 3-Year Results From a Single Center

Session: PO410

Interim 3-Month Safety and Efficacy Evaluation of Low-Dose Intracameral ENV515 Travoprost XR in 12-Month Study in Glaucoma Patients

GLOBAL OPHTHALMOLOGY

Session: PO418

Atropine Eye Drop Compliance for Myopia Control in Primary School Children

HEALTH POLICY

Session: PO128

Ophthalmologist Prescribing Patterns: Brand Medications, an Important Driver of Medicare Part D Drug Cost

INTRAOCULAR INFLAMMATION, UVEITIS

Session: PO131

Treatment of Noninfectious Posterior / Intermediate Uveitis With Topical Difluprednate

Session: PO136

Interim Analyses of the SAVE-2 Study: Sirolimus as a Therapeutic Approach for Uveitis

Session: PO137

Long-term Outcomes for Patients Undergoing Fluocinolone Implant Placement

Session: PO138

Vitreous Haze Responses to Intravitreal Sirolimus in White vs. Non-White Subjects in SAKURA Study 1

Session: PO140

Immunohistochemical Detection of Propionibacterium Acnes in the Retinal Granulomas in Patients With Ocular Sarcoidosis

Session: PO141

The Use of Methotrexate in the Treatment of Noninfectious Scleritis

Session: PO426

Low Vitamin D Levels Are Associated With Noninfectious Uveitis

Session: PO428

The Efficacy of Systemic and Intravitreal Infliximab Treatments in an Endotoxin-Induced Uveitis Model

Session: PO429

Efficacy and Safety of Adalimumab in Active and Inactive Noninfectious Uveitis Patients With and Without Immunosuppressant Use at Baseline

Session: PO432

Effect of Rho Kinase Inhibitor K-115 on Endotoxin-Induced Uveitis

OCULAR TUMORS AND PATHOLOGY

Session: PO161

Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Uveal Melanoma Is Associated With Better Patient Outcome

Session: PO162

Efficacy and Toxicity of Intravitreal (\pm Periocular) Chemotherapy for Retinoblastoma: Analysis of 560 Injections

Session: PO451

Rate of Tumor Regression Following Iodine-125 Radiotherapy for Uveal Melanoma and Relationship to Gene Expression Profile: A Multicenter Study

OPTICS, REFRACTION, CONTACT LENSES

Session: PO168

Diclofenac Release From a Silicone-Based Contact Lens Material Controlled by a Chitosan / Alginate Coating

ORBIT, LACRIMAL PLASTIC SURGERY

Session: PO177

Outcomes of Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy and Immunomodulation in Nonspecific Orbital Inflammatory Disease

Session: PO469

Transdermal Nano-Enabled Anesthetics for Eyelid Surgery

Session: PO471

Outcomes of Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy and Immunomodulation in Thyroid Eye Disease

Session: PO472

Role of miR-146a in the Regulation of Inflammation in an In Vitro Model of Graves Orbitopathy

PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY, STRABISMUS

Session: PO186

Monitoring Unpredictable Outcomes of Ranibizumab and Bevacizumab With RetCam Imaging in Indian Babies With ROP

Session: PO187

Amniotic Membrane Transplants in the Pediatric Population

Session: PO200

Effect of Cycloplegia on Optical Biometry With LenStar in Children

Session: PO478

Managing Laser Photocoagulation-Induced Apnea With Peribulbar Anesthesia in Very Low Birth Weight Baby With Threshold ROP

Session: PO482

Prescription Trend of Atropine Eye Drop for Children With Myopia Diagnosis From 2000 to 2012 in Taiwan

REFRACTIVE SURGERY

Session: PO501

Effect of 3 Different Topical Steroids on IOP of Post-photorefractive Keratectomy Patients

RETINA, VITREOUS

Session: PO222

Plaqenil Dosing in a Large Health Care System: A Quality Analysis

Session: PO223

Rapid and Durable Treatment Effects of Ranibizumab in Retinal Vein Occlusion

Session: PO226

Outcomes of Ruthenium-106 (Ru106) Plaque Brachytherapy in Circumscribed and Diffuse Choroidal Hemangioma

Session: PO236

Regression of Diabetic Retinopathy With Ranibizumab in Patients With Diabetic Macular Edema and Highest-Risk Nonproliferative Diabetic Retinopathy

Session: PO237

The Effect of Ziv-Aflibercept in Treatment-Naïve Diabetic Macular Edema

Session: PO238

Mortality Associated With Bevacizumab Intravitreal Injections in AMD Patients After a Cerebrovascular Event

Session: PO239

Gloucestershire Eye Study: Diabetic Macular Edema Real-World Visual Acuity Outcomes With Ranibizumab Treatment

Session: PO241

Changes in Retinal Layers by Segmentation Analysis in Patients Undergoing Intravitreal Ranibizumab Treatment for Neovascular AMD

Session: PO245

Long-term Progression of Plaquenil Retinopathy

Session: PO247

Long-term Outcomes From Randomized Trials of Anti-VEGF Treatments for Diabetic Retinopathy and Macular Edema

Session: PO248

ORBIT: A Phase IV Clinical Study—Efficacy and Safety Outcomes From Ocriplasmin Intravitreal Injection

Session: PO250

Rates of Retinal Detachment and Endophthalmitis Following Ozurdex and Retisert Implants

Session: PO251

Clinical Outcomes of Intravitreal Bevacizumab and Photodynamic Therapy for Myopic Choroidal Neovascularization: A 7-Year Follow-up Study

Session: PO252

Intravitreal Dexamethasone Implant in Retinitis Pigmentosa-Related Macular Edema

Session: PO255

Prospective Evaluation of Aflibercept in the Treatment of Retinal Pigment Epithelial Detachments Secondary to Neovascular AMD

Session: PO256

Intravitreal Aflibercept and Ranibizumab With or Without Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy

Session: PO258

Safety of Anticoagulant and Antiplatelet Use Perioperatively During Vitreoretinal Surgery

Session: PO265

Dexamethasone Implant Safety in Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion in Eyes With Treated Glaucoma or Ocular Hypertension

Session: PO268

Preclinical Efficacy and Safety of GB-102 for the Treatment of Wet AMD: An Injectable Depot Formulation of Sunitinib Malate for Twice per Year Dosing

Session: PO269

Silicone Oil Influence on Macular Thickness

Session: PO271

Efficacy of Intravitreal Conbercept Plus Grid Laser Photocoagulation vs. Intravitreal Conbercept in the Management of Diffuse Diabetic Macular Edema

Session: PO273

A Randomized Controlled Trial of Ranibizumab With and Without Indomethacin Eye Drops for Exudative AMD

Session: PO274

Serum Docosahexaenoic and Eicosapentaenoic Acids Levels in AMD

Session: PO276

Effect of Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept Injections on Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients With Diabetes and Macular Edema

Session: PO282

Comparison of 2 Doses of Intravitreal Ziv-Aflibercept vs. Bevacizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema: A Three-Armed Randomized Clinical Trial

Session: PO291

Probability of IOP Elevation With Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex) in the Real World

Session: PO292

Efficacy of Intravitreal Injection of Conbercept in Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion in Chinese Patients

Session: PO293

Retinal Ganglion Cell Layer Change in Patients Treated With Anti-VEGF for Neovascular AMD

Session: PO512

Intravitreal Injection of a Rho Kinase Inhibitor (Fasudil) Combined With Bevacizumab vs. Bevacizumab Monotherapy for Diabetic Macular Edema: A Randomized Clinical Trial

Session: PO514

Clinical Outcomes From Randomized Trials of Anti-VEGF Treatments for Neovascular AMD

Session: PO516

Efficacy of Ranibizumab in Eyes With Diabetic Macular Edema and Macular Nonperfusion

Session: PO520

Baseline Factors Affecting Changes in the Diabetic Retinopathy Severity Scale Score: Analyses From the Intravitreal Aflibercept Injection for Diabetic Macular Edema Studies (VISTA and VIVID)

Session: PO522

Effects of Intravitreal Aflibercept in Pachychoroid Neovascularopathy and AMD

Session: PO523

Short-term Outcome of Intravitreal Injection of Ziv-Aflibercept in Retinal Vein Occlusions

Session: PO532

Joint Association of Complement Component 3 and CC-Cytokine Ligand2 Polymorphisms in AMD

Session: PO535

Impact of Intravitreal Dexamethasone Implant on Vessel Functionality in Patients With Retinal Vein Occlusion

Session: PO539

Clinical Value of Prior Response to Anti-VEGF Treatment and the Implications for AMD Dosing: A HARBOR Study Subanalysis

Session: PO550

Ranibizumab 0.5 mg in Patients With Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Results From the DRAGON Study

Session: PO556

Outcomes Before and After Cataract Surgery in Patients Treated for Diabetic Macular Edema in the Intravitreal Aflibercept Injection for Diabetic Macular Edema Studies (VISTA and VIVID)

Session: PO558

Outcomes of Intravitreal Injections Performed With a Lid-Splinting Eyelid Retraction Technique: A Minimized Sterile Approach

Session: PO559

C-Reactive Protein and Progression of Vision Loss in Retinitis Pigmentosa

Monday, 12:30PM - 2:00PM

Session: PO560

Response of Retinal Angiomatous Proliferation Treated With Intravitreal Aflibercept

Session: PO564

Effect of Brilliant Blue G on Cellular Stress Response in Retinal Pigment Epithelial Cells In Vitro

Session: PO566

Subretinal Delivery of a Cell Therapy Product via a Suprachoroidal Approach in a Porcine Model

Session: PO570

Month-24 Outcomes of the READ-3 Study: Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes – Protocol 3 With High Dose

Session: PO572

Rare Variants in Complement Factor H Are Associated With Earlier Onset of AMD, Drusen Burden, Advanced Disease in Both Eyes, and Lower Factor H Antigenic Levels

Session: PO577

Level of Intravitreal IL-6 is Higher in Proliferative Diabetic Retinopathy Patients Without Preoperative Panretinal Photocoagulation (PRP) Than With Preoperative PRP

Session: PO580

Novel Oral Anticoagulants and the Risk of Intraocular Bleeding

Session: PO586

Real-World Visual and Anatomical Outcomes of Naïve and Previously Treated Diabetic Macular Edema Eyes Treated With the Dexamethasone Implant (Ozurdex)