



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Estudo Estrutural e Funcional da Retina em Indivíduos com Diabetes Mellitus

Paula Sofia Sousa da Silva

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Optometria em Ciências da Visão
(2º ciclo de estudos)

Orientadora: Prof. Doutora Amélia Fernandes Nunes
Co-orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco Sousa

Covilhã, Outubro de 2016

Dedicatória

Não esqueço nem nunca esquecerei, o apoio espiritual vindo de uma pessoa que não estando presente deu-me forças suficientes e levantou-me do chão sem ser preciso proferir uma única palavra. Foi e sempre será o meu pilar, aquele ombro tão acolhedor que nunca duvidou das minhas capacidades e da força do meu ser. Conteí-lhe sobre os meus sonhos e as minhas inspirações sem na altura saber o que nos esperava. Mas agora posso dizer com todas as certezas e escrevo com todas as palavras carregadas de saudade, que ele é e sempre será a minha inspiração.

Como prometido, consegui. Por ti, tão longe mas sempre tão perto...

Agradecimentos

Durante este longo percurso tenho a agradecer a todos os meus colegas, pela companhia e companheirismo ao longo destes dois anos, tempo esse onde fui bem acolhida num espaço totalmente desconhecido para mim.

Aos meus professores, Prof. Doutor Francisco Ferreira e Prof. Doutor Pedro Monteiro que me acompanharam sempre de perto e mostraram estarem sempre prontos a ajudar e a aconselhar.

Não posso deixar de referir o meu profundo e sincero agradecimento à minha orientadora a Prof^a. Doutora Amélia Nunes por ter aceite o convite de partilhar esta viagem comigo, pela sua competência, rigor científico e acompanhamento ao longo destes largos meses. Sem esquecer a oportunidade que me foi dada para apresentar e divulgar a minha investigação através: da criação de um póster no 13º Congresso Internacional de Optometria e Ciências da Visão, da presença no X Colóquio de Optometria e pela participação no Centro de Investigação em Ciências da Saúde como oradora tendo como público alvo investigadores da área e respetivos professores e colegas.

Aos meus amigos, especialmente à Ana Raquel Gonçalves e Liliana Ganhão por trazerem o melhor do Alentejo à Covilhã, pelas conversas de apoio e palavras de incentivo quando tudo pareceu estar ao contrário. À Elisa Marçal, que sem ela a minha sanidade mental nunca seria a mesma, ela que foi sempre o meu porto seguro e um grande pilar quando a família e os amigos estavam tão longe.

À minha mãe. Quem está sempre presente para me ouvir, aconselhar, alegrar e acima de tudo quem me puxou para seguir em frente quando apareciam obstáculos neste caminho que é a vida. Mesmo depois da tragédia ter chegado foi capaz de deixar a mágoa e a tristeza de lado e carregou o peso de ser mãe e pai em cima de si, essa responsabilidade que ninguém poderá perceber nem entender mas uma coisa digo com todas as certezas, ela tem feito tudo certo. Se cheguei onde estou agora foi graças a ela e a todo o esforço e carinho que me tem dado ao longo de todo este tempo.

À minha irmã, aquela pessoa que é a nossa outra metade, conhece-nos melhor que ninguém. Quem sempre se aprontou para aliviar a minha ansiedade com pensamentos positivos, aquela pessoa que tem uma alegria suprema, que está sempre com um sorriso na cara e pronta a mostrar-me os maiores prazeres que a vida nos tem para oferecer. Os seus conselhos e o seu apoio são incondicionais, não poderia pedir por uma pessoa melhor do meu lado.

Esta etapa alcançada não foi uma vitória só minha, foi de todos nós. Sem vocês não estaria onde estou hoje. A todos, o meu mais sincero obrigado.

Resumo

A diabetes mellitus (DM) é uma doença crónica que requer cuidados médicos continuados e uma autogestão adequada por parte do indivíduo, de modo a prevenir e reduzir o risco de complicações a longo termo e sendo a retinopatia diabética (RD) a manifestação ocular mais grave desta doença e uma das principais causas de cegueira do mundo Ocidental, veio o interesse de ser realizado um estudo comparativo com a tomografia de coerência óptica (OCT) em indivíduos com diagnóstico de DM.

O objetivo deste trabalho consistiu em avaliar as alterações estruturais e funcionais na retina causadas pela DM.

A amostra foi constituída por 54 indivíduos com diagnóstico de DM, de ambos os géneros e com idade média de $62,94 \pm 7,79$ anos. Destes 54, 28 apresentavam um diagnóstico de DM inferior a 10 anos e os restantes 26 com um diagnóstico superior a 10 anos. Para comparação e análise dos resultados, participou no estudo um grupo de controlo de 45 indivíduos sem DM, de ambos os géneros e com idade média de $57,47 \pm 5,94$ anos. A recolha dos dados foi feita durante os rastreios da RD da região centro no UBIMedical e no Centro Clínico e Experimental em Ciências da Visão.

A análise dos resultados obtidos permitiu concluir que não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na espessura retiniana macular, na espessura da camada das fibras nervosas (RNFL) peripapilar e na sensibilidade ao contraste (SC) entre os indivíduos saudáveis e os indivíduos diabéticos. No entanto, em relação à espessura retiniana macular e à espessura do RNFL peripapilar foram encontradas diferenças entre os géneros e segundo a idade dos indivíduos, sendo que na espessura do RNFL peripapilar houve uma correlação positiva fraca com os valores da HbA_{1c} . Para a SC a idade foi igualmente um fator influenciável. Após a correlação entre a espessuras retiniana e a SC, apenas foi evidente uma correlação positiva fraca entre a espessura retiniana macular e a SC nos indivíduos com diagnóstico de DM.

Palavras-chave

Retinopatia Diabética, Tomografia de Coerência Ótica, Diabetes Mellitus, Sensibilidade ao Contraste.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease that requires continuous medical care and proper self-administration by the subject, to prevent and reduce the risk of complications in the long term and being diabetic retinopathy (DR) the more severe ocular manifestation of this disease and a leading cause of blindness in the Western world, came the interest to be carried out a comparative study with optical coherence tomography (OCT) in individuals diagnosed with DM.

The purpose of this study was to evaluate the structural and functional changes in the retina caused by DM.

The sample consisted of 54 individuals diagnosed with DM, of both genders and mean age of 62.94 ± 7.79 years. Of these 54, 28 had a DM diagnosis less than 10 years and the remaining 26 with a superior diagnosis of 10 years. For comparison and analysis of results, participated in the study a control group of 45 subjects without DM, of both genders and mean age of 57.47 ± 5.94 years. The data collection was done during the screening of RD at UBIMedical and at the Clinical and Experimental Center in Vision Sciences.

The analysis of the results concluded that were found statistically significant differences in the macular retinal thickness, the thickness of the layer of nerve fibers (RNFL) peripapillary and contrast sensitivity (CS) between healthy individuals and diabetic subjects. However, with regard to macular retinal thickness and the thickness of the RNFL peripapillary differences were found among the gender and according to the age of the subjects, wherein the thickness of the RNFL peripapillary there was a weak positive correlation with HbA1c. For the SC the age was also one influenced factor. After the correlation between retinal thickness and the SC, only a weak positive correlation was evident between the macular retinal thickness and SC in individuals diagnosed with DM.

Keywords

Diabetic Retinopathy, Optical Coherence Tomography, Diabetes Mellitus, Contrast Sensivity.

Índice

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. RETINA-ANATOMIA	3
1.2. DIABETES MELLITUS	5
1.2.1. DEFINIÇÃO	5
1.2.2. CLASSIFICAÇÃO	5
1.2.2.1. DIABETES MELLITUS TIPO 1	5
1.2.2.2. DIABETES MELLITUS TIPO 2	6
1.2.2.3. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL	7
1.2.3. DIAGNÓSTICO E CONTROLO	7
1.2.4. HEMOGLOBINA GLICOSILADA	7
1.2.5. PREVALÊNCIA	8
1.2.5.1. NO MUNDO	8
1.2.5.2. EM PORTUGAL	8
1.2.6. SAÚDE PÚBLICA	8
1.2.7. COMPLICAÇÕES	9
1.2.8. AFETAÇÃO NA VISÃO	9
1.2.9. TRATAMENTO	10
1.3. RETINOPATIA DIABÉTICA	10
1.4. EXAMES COMPLEMENTARES	12
1.4.1. RETINOGRAFIA	12
1.4.2. TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓTICA	13
1.4.3. SENSIBILIDADE AO CONTRASTE	15
1.5. OBJETIVOS	16
1.5.1. OBJETIVO GERAL	16
1.5.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	16
2. MATERIAL E MÉTODOS	17
2.1. AMOSTRA	17
2.2. TÉCNICAS DE EXAME	18
2.2.1. REFRAÇÃO E ACUIDADE VISUAL	18
2.2.2. ESPESSURA RETINIANA	18
2.2.3. SENSIBILIDADE AO CONTRASTE	20
3. RESULTADOS	21
3.1. CARATERIZAÇÃO DA AMOSTRA	21
3.2. ESPESSURA RETINIANA	23
3.3. ESPESSURA RNFL PERIPAPILAR	26
3.4. SENSIBILIDADE AO CONTRASTE	29

3.5. ANÁLISE ESTRUTURAL VS ANÁLISE FUNCIONAL	31
4. DISCUSSÃO	33
5. CONCLUSÃO	37
6. BIBLIOGRAFIA	39
Apêndice A - ANEXOS	42
A. 1 Protocolo Acuidade Visual	42
A. 2 Protocolo OCT	43
A. 3 Protocolo Sensibilidade ao Contraste	44
A. 4 Consentimento Informado	45
A. 5 Folha de Registo	46

Lista de Figuras

Figura 1: Anatomia retiniana.	3
Figura 2: Edema macular clinicamente significativo.	12
Figura 3: Fronteiras entre o TD-OCT (Zeiss Stratus) e o SD-OCT (Heidelberg Spectralis). Cada aparelho mede a espessura retiniana entre a membrana limitante interna e a linha posterior da fronteira que se encontra indicada.	14
Figura 4: Carta de Pelli-Robson.	15
Figura 5: Esquema do levantamento dos dados do OCT referentes à espessura retiniana na zona macular.	19
Figura 6: Esquema do levantamento dos dados do OCT referentes à espessura da camada das fibras nervosas peripapilar.	20
Figura 7: Valores médios da espessura retiniana estratificada por grupo de controlo, grupo com DM sem RD e por género.	24
Figura 8: Valores médios da espessura do RNFL peripapilar estratificada por género no grupo com DM sem RD.	27

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características clínicas do grupo de controlo e grupo com DM sem RD.	21
Tabela 2. Espessura retiniana no grupo de controlo e no grupo com DM sem RD (média).	23
Tabela 3. Espessura retiniana estratificada por tempo de diagnóstico da DM (média).	23
Tabela 4. Espessura retiniana estratificada por grupo de controlo, grupo com DM sem RD e por género (média).	24
Tabela 5. Correlação da espessura retiniana com a idade na amostra total.	24
Tabela 6. Correlação da espessura retiniana com a idade, por grupo de controlo e grupo com DM sem RD.	25
Tabela 7. Correlação da espessura retiniana com os níveis de HbA _{1c} .	25
Tabela 8. Espessura do RNFL peripapilar no grupo de controlo e no grupo com DM sem RD (média).	26
Tabela 9. Espessura do RNFL peripapilar estratificada por tempo de diagnóstico da DM (média).	26
Tabela 10. Espessura do RNFL peripapilar estratificada por grupo de controlo, grupo com DM sem RD e por género (média).	27
Tabela 11. Correlação da espessura do RNFL peripapilar com a idade na amostra total.	28
Tabela 12. Correlação da espessura do RNFL peripapilar com a idade, por grupo de controlo e grupo com DM sem RD.	28
Tabela 13. Correlação da espessura do RNFL peripapilar com os níveis de HbA _{1c} .	28
Tabela 14. Sensibilidade ao contraste no grupo de controlo e no grupo com DM sem RD (média).	29
Tabela 15. Sensibilidade ao contraste estratificada por tempo de diagnóstico da DM (média).	29
Tabela 16. Sensibilidade ao contraste estratificada por grupo de controlo, grupo com DM sem RD e por género (média).	29
Tabela 17. Correlação da sensibilidade ao contraste com a idade na amostra total.	29
Tabela 18. Correlação da sensibilidade ao contraste com a idade, por grupo de controlo e grupo com DM sem RD.	30
Tabela 19. Correlação da sensibilidade ao contraste com os níveis de HbA _{1c} .	30
Tabela 20. Correlação da sensibilidade ao contraste com a espessura retiniana macular na amostra total.	31
Tabela 21. Correlação da sensibilidade ao contraste com a espessura retiniana macular estratificada por grupo de controlo e grupo com DM sem RD.	31
Tabela 22. Correlação da sensibilidade ao contraste com a espessura retiniana macular estratificada por tempo de diagnóstico da DM.	32

Lista de Acrónimos

DM	Diabetes Mellitus
OMS	Organização Mundial de Saúde
RD	Retinopatia Diabética
RNFL	Camada das Fibras Nervosas
SC	Sensibilidade ao Contraste
OCT	Tomografia de Coerência Ótica
AV	Acuidade Visual
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
HbA_{1c}	Hemoglobina Glicosilada
IMC	Índice de Massa Corporal
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
IRMA	Anomalia microvascular intraretiniana
SD-OCT	Spectral Domain OCT
TD-OCT	Time Domain OCT
ART	Automatic Retinal Tracking
CCECV	Centro Clínico e Experimental em Ciência da Visão
BCVA	Melhor Acuidade Visual Corrigida
CSF	Subcampo Central Foveal

Capítulo 1

Introdução

A diabetes mellitus (DM) é uma complicação metabólica de múltiplas etiologias caracterizadas por hiperglicémia crônica e distúrbios no metabolismo da gordura, proteínas e hidratos de carbono, resultando em defeitos na secreção da insulina, na ação da insulina ou ambos. (1)

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que em 2030 o número de indivíduos a nível mundial com diagnóstico de DM aumentará para 230 milhões. Alterações nos hábitos alimentares, obesidade e inatividade física são responsáveis pelo aumento desta epidemia nos países desenvolvidos sendo que todos os indivíduos com DM estarão em risco de desenvolver a retinopatia diabética (RD). (2)

A RD é uma condição progressiva com alterações microvasculares que levam à isquémia, permeabilidade e neovascularização retiniana, bem como ao edema macular. Se não for tratada atempadamente estes indivíduos podem sofrer graves perdas visuais. Nos países desenvolvidos a RD é a principal causa de cegueira na população ativa e tem um considerável impacto económico na sociedade, especialmente nos sistemas de saúde. (2)

O conhecimento atual sobre as possíveis alterações na espessura retiniana e na espessura da camada das fibras nervosas (RNFL) peripapilar em indivíduos com DM, não é claro e encontram-se algumas divergências, entre autores, nas conclusões de trabalhos científicos.

Ao nível da espessura retiniana, alguns autores referem que em indivíduos com DM tipo 2 sem RD, esta pode aumentar (3) enquanto que outros autores referem que esta também se pode encontrar diminuída. (4) No entanto, existe quem defenda que podem não existir quaisquer alterações significativas na espessura retiniana quando comparados com controlos saudáveis. (5,6)

No que concerne a espessura da RNFL peripapilar, em indivíduos diabéticos do tipo 2 sem RD, para alguns autores a espessura pode aumentar (7) enquanto que para outros esta pode encontrar-se diminuída quando comparada com indivíduos saudáveis. (3,4)

Vários estudos referem que para além das alterações vasculares ao nível da retina, a DM pode igualmente danificar células não-vasculares resultando em alterações na sua função e na perda de células ganglionares, células horizontais, células amácrinas e de fotoreceptores. (8) Este efeito neurodegenerativo na retina precede os sinais clínicos das alterações vasculares

detetadas pela avaliação do fundo ocular, podendo assim ocorrer déficits visuais funcionais sem alterações estruturais na retina. (8-10) São vários os estudos que reportam que indivíduos com DM com mínima ou nenhuma RD apresentam redução na Sensibilidade ao Contraste (SC). (11-16)

Nesta perspectiva, o presente estudo pretende avaliar a espessura retiniana mediante a avaliação por tomografia de coerência ótica (OCT), e a SC em baixas frequências, por cartas de Pelli-Robson, em indivíduos com diagnóstico de DM sem sinais de RD, para averiguar se algum destes parâmetros precede o outro. Assim, poder-se-ão usar métodos capazes de prever o aparecimento/desenvolvimento de alterações estruturais e funcionais, estabelecendo assim uma janela de intervenção ou no tratamento precoce da RD.

O presente trabalho encontra-se dividido numa introdução onde será descrita a estrutura e função da retina e feita uma abordagem sobre a DM e a RD. Serão descritos os seguintes exames complementares: a retinografia, o OCT e as cartas de Pelli-Robson. Apresentar-se-á a caracterização da amostra e os resultados obtidos seguidos da sua discussão e por fim a conclusão.

1.1. RETINA - ANATOMIA

A retina é uma estrutura localizada na região posterior do globo ocular. É constituída pela retina pigmentar, mais externa, e pela retina sensorial, a mais interna. (17)

A retina pigmentar, ou epitélio pigmentar, é uma camada de células que está preenchida com o pigmento melanina e em conjunto com o pigmento da coróide proporciona uma matriz negra que reforça a acuidade visual (AV), isolando os fotorreceptores individuais e reduzindo a dispersão da luz. (1) Também tem as funções de sintetizar a matriz extracelular, degradar os segmentos externos dos fotorreceptores e suportar os requerimentos nutricionais da retina externa. (18)

A retina sensorial é derivada da neuroectoderme e é composta por 9 camadas: a membrana limitante interna, a camada das fibras nervosas (NFL), a camada das células ganglionares (GCL), a camada plexiforme interna (IPL), a camada nuclear interna (INL), a camada plexiforme externa (OPL), a camada nuclear externa (ONL), a membrana limitante externa (ELM) e a camada dos fotorreceptores (IS/OS). Seguido do epitélio pigmentar (RPE), a membrana de Bruch (BM) e finalmente a coróide. (Figura 1) (18)

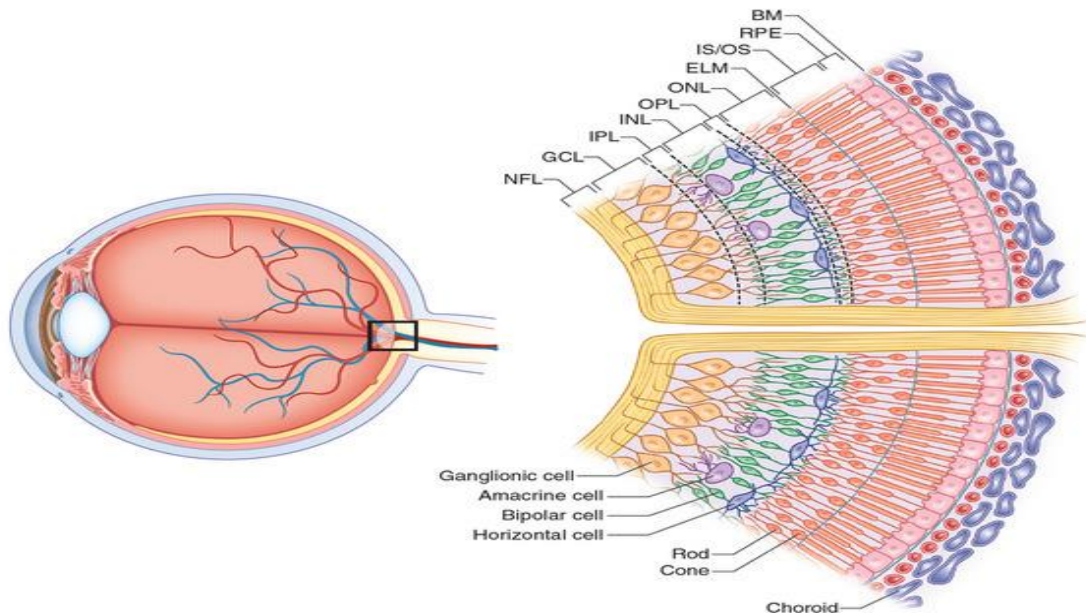


Figura 1: Anatomia retiniana. (19)

Na constituição da retina sensorial temos presentes 3 tipos de células: as neuronais (fotorreceptores, células bipolares, células ganglionares, células horizontais e amácrinas), as células da glia, que providenciam suporte metabólico para vasos sanguíneos e neurónios e as células vasculares. (18)

Os corpos celulares das células fotoreceptoras, das bipolares e das ganglionares formam camadas nucleares separadas por camadas plexiformes, em que os neurónios de camadas adjacentes fazem sinapse entre si. A camada plexiforme externa está entre as camadas de células fotoreceptores e bipolares. A camada plexiforme mais interna está entre as camadas celulares bipolar e ganglionar. A retina sensorial contém 120 milhões de células fotoreceptoras chamadas de bastonetes e outros 6-7 milhões designadas de cones, bem como numerosos neurónios de ligação. (17)

A retina é composta por uma mancha amarela, a mácula lútea, onde no seu centro encontra-se uma pequena depressão designada de fóvea. Esta, é a porção da retina com maior AV uma vez que as células fotoreceptoras são mais abundantes nesta porção da retina do que em qualquer outra. Tem cerca de 35000 cones e nenhum bastonete. No entanto, os 120 milhões de bastonetes são 20 vezes mais abundantes do que os cones no resto da retina tendo uma maior concentração nas regiões mais afastadas da fóvea. Esta é desprovida de prolongamentos de células ganglionares, o que produz uma pequena depressão nessa área, daí o nome de fóvea. (17)

Localizada nasalmente à mácula lútea, existe uma mancha branca, a papila óptica através da qual os vasos sanguíneos entram no globo ocular e se espalham pela superfície da retina. Esta, não contém células fotoreceptoras e não responde à luz, sendo por isso chamada de ponto cego. É igualmente o ponto onde os prolongamentos nervosos da retina sensorial se encontram, atravessam as duas túnicas mais externas e saem do globo ocular como nervo óptico (II par craniano). (17)

Existem dois tipos principais de neurónios: as células bipolares e as células ganglionares. As células fotoreceptoras, os cones e bastonetes, fazem sinapse com as células bipolares que, por sua vez, fazem sinapse com as células ganglionares. (17)

Existem também os neurónios de associação, que modificam os sinais das células fotoreceptoras mesmo antes de saírem da retina. As células horizontais formam a camada plexiforme externa e fazem sinapse com as células bipolares e ganglionares. As células amácrinas formam a camada plexiforme interna e fazem sinapse com as células bipolares e ganglionares. As células interplexiformes formam a camada bipolar e fazem sinapse com células amácrinas, bipolares e horizontais. (17)

Os bastonetes são células fotoreceptoras envolvidas na visão não cromática e são responsáveis pela visão em condições de luz reduzida. A parte dendrítica dos bastonetes é sensível à luz, é cilíndrica e contém cerca de 700 discos membranosos com duas camadas. Por sua vez, estes discos contêm rodopsina, que consiste na proteína opsina unida por uma ligação covalente a um pigmento chamado retinal (derivado da vitamina A). (17)

Os cones são células fotoreceptoras com uma parte cônica sensível à luz que, tal como os bastonetes, é constituída por discos de dupla camada sendo que estes são ligeiramente mais numerosos e em camadas mais apertadas. O seu pigmento visual designa-se de iodopsina, que consiste em retinal combinado com uma proteína fotopigmentar, a opsina. (17)

Os bastonetes e os cones diferem na maneira como interagem com as células bipolares e ganglionares. Cada célula bipolar recebe informação de numerosos bastonetes e cada célula ganglionar recebe estímulos de diversas células bipolares, de tal maneira que existe a somação espacial do sinal e este é realçado, permitindo a consciência do estímulo a partir de fontes de luz muito difusas, mas diminuindo a AV nestas células. Os cones por outro lado exibem pouca ou nenhuma convergência em células bipolares, de tal modo que cada cone apenas faz sinapse com uma célula bipolar. Este sistema reduz a sensibilidade à luz mas reforça a AV. (17)

1.2. DIABETES MELLITUS

1.2.1. DEFINIÇÃO

A base das alterações metabólicas na DM é a redução (a vários graus) da ação da insulina nos tecidos sensíveis à insulina, devido à secreção inadequada de insulina ou à sua resistência ou ambos. A maioria dos casos de DM recai em duas grandes formas: DM tipo 1 e tipo 2. (17,20)

1.2.2. CLASSIFICAÇÃO

1.2.2.1. DIABETES MELLITUS TIPO 1

A DM tipo 1, previamente designada de diabetes mellitus insulino-dependente, afeta aproximadamente 3% das pessoas com DM, tendo como etiologia a deficiência absoluta da secreção de insulina, causada pela destruição autoimune das células B pancreáticas e os sintomas surgem após a destruição de 90% destas. (17,20)

Normalmente, a DM tipo 1 desenvolve-se com maior frequência em crianças saudáveis não obesas ou adultos, mas também pode afetar indivíduos de qualquer idade. Em questões da predisposição genética, existe um risco entre os 5 e 10% para uma criança vir a desenvolver a doença tendo esta relações de primeiro grau com o indivíduo diabético. Tem sido igualmente

observado que o risco é cinco vezes maior para crianças cujo pai é diabético quando comparados com crianças cujas mães são diabéticas. (20)

1.2.2.2. DIABETES MELLITUS TIPO 2

A DM tipo 2, previamente designada de diabetes mellitus não insulino-dependente, resulta da resistência à insulina e da secreção compensatória insuficiente de insulina. Esta é mais comum que a DM tipo 1, e ocorre aproximadamente em 90%-95% dos indivíduos com DM no mundo Ocidental. A doença tem um início insidioso e permanece assintomática e não diagnosticada por um longo período de tempo. Geralmente declara-se em indivíduos com mais de 40-45 anos, embora a sua idade de instalação varie consideravelmente. Tem uma forte componente genética mas a sua verdadeira etiologia é desconhecida. (17,20)

Uma hormona peptídica, designada de leptina, é produzida pelas células adiposas e são capazes de diminuir a resposta dos tecidos alvo à insulina. É possível que a produção excessiva destas substâncias seja responsável pela DM tipo 2. Em alguns casos, podem existir receptores de insulina anormais ou anticorpos que se liguem a um receptor de insulina deteriorado, ou noutros casos, podem ocorrer anomalias nos mecanismos que ativam os receptores de insulina. (17)

O número reduzido de receptores funcionais de insulina torna a absorção de glicose pelas células, muito lenta, o que origina níveis de glicémia elevados após as refeições. Os níveis elevados de glicémia fazem com que as células adiposas convertam a glicose em gordura mesmo que a velocidade com que as células adiposas absorvem a glicose esteja reduzida. O aumento da glicémia e da produção de urina conduzem à hiperosmolalidade do sangue e à desidratação celular, que por sua vez, o uso reduzido de nutrientes e a desidratação celular provocam letargia, fadiga e períodos de irritabilidade. Os níveis elevados de glicémia originam infeções recorrentes e prolongam a cicatrização. (17)

Os indivíduos com DM tipo 2 não sofrem de grandes aumentos súbitos de glicémia nem de destruição tecidual grave porque a captação lenta de glicose continua a ocorrer ainda que os receptores de insulina sejam defeituosos. Em alguns indivíduos com DM tipo 2, a produção de insulina pode diminuir porque as células dos ilhéus pancreáticos atrofiam e assim desenvolvem concomitantemente DM tipo 1. (17)

A DM tipo 2 é muitas vezes, mas nem sempre, associada à obesidade, que pode causar resistência à insulina e provocar níveis elevados de glicose no sangue. Tem uma forte componente genética, mas os seus principais genes predisponentes ainda não foram identificados. Existem vários fatores possíveis para o desenvolvimento da DM tipo 2, entre os quais: obesidade, alimentação inadequada e inatividade física; envelhecimento; resistência à

insulina e historial familiar de DM.(21)

1.2.2.3. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

A diabetes mellitus gestacional (DMG) é definida como a intolerância à glicose, durante a gravidez. A sua prevalência pode ir dos 2% aos 3% das gravidezes, dependendo das diferentes subpopulações raciais/étnicas estudadas. A reconhecimento da DMG é importante para prevenir a morbilidade ou mortalidade perinatal e as complicações maternas associadas (hipertensão crónica e o parto por cesariana). A DMG usualmente retorna a um estado de tolerância à glicose normal após o parto, no entanto 60% das mulheres afetadas podem desenvolver DM dentro de 15 anos após o parto. (17)

1.2.3. DIAGNÓSTICO E CONTROLO

As provas de tolerância à glicose são usadas para diagnosticar a DM. Em geral, consistem na ingestão de grandes quantidades de glicose depois de um período de jejum. São colhidas amostras de sangue durante várias horas e nos casos em que a elevação dos níveis de glicémia é persistente existe a forte sugestão de que a pessoa sofre de DM. (17)

Uma DM controlada significa ter os níveis de açúcar no sangue dentro dos limites considerados normais. Atendendo a vários fatores (idade, tipo de vida, atividade, existência de outras doenças), definem-se quais os valores de glicémia que cada indivíduo deve ter em jejum e após as refeições. O melhor método consiste em efetuar testes de glicémia capilar (através da picada no dedo) diariamente e várias vezes ao dia, antes e após as refeições. É igualmente importante o controlo da hipertensão arterial e do colesterol elevado, dada as suas associações com a DM. (21)

1.2.4. HEMOGLOBINA GLICOSILADA

A medição da hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) não é atualmente usada como um método de diagnóstico da DM mas é útil para monitorizar o controlo metabólico que pode fornecer uma visão global da DM nos últimos três meses. Os seus valores normais situam-se entre 4.0%-4.5% e 6.0%-6.4% da hemoglobina total, apesar de ser necessário individualizar o seu valor de acordo com a idade, a duração da DM e as complicações existentes. (17,20)

1.2.5. PREVALÊNCIA

1.2.5.1. NO MUNDO

O número de indivíduos com DM tipo 2 está a aumentar em todos os países. A maior parcela de afetados encontra-se em indivíduos com idades compreendidas entre os 40 e os 59 anos. Em 2013, estimou-se a existência de 382 milhões de pessoas com DM, sendo que em 2035 prevê-se que este valor aumente para 592 milhões. Em 2013, a DM provocou 5,1 milhões de mortes, ou seja, a cada seis segundos morreu uma pessoa devido a esta doença. Contudo, estima-se que existam cerca de 175 de milhões de indivíduos com DM que desconhecem que possuem esta enfermidade. (21)

1.2.5.2. EM PORTUGAL

Em 2013, a prevalência estimada da DM na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (7,8 milhões de indivíduos) foi de 13%, isto é, mais de 1 milhão de portugueses neste grupo etário tem a doença. Verificou-se a existência de uma diferença estatisticamente significativa na prevalência da DM entre os homens (15,6%) e as mulheres (10,7%), bem como um forte aumento da sua prevalência com a idade do indivíduo sendo que, mais de um quarto da população entre os 60 e os 79 anos tem DM. (21)

Averiguou-se a existência de uma relação entre o escalão de Índice de Massa Corporal (IMC) e a DM, com perto de 90% da população com DM a apresentar excesso de peso (49,2%) ou obesidade (39,6%). Em indivíduos obesos ($IMC \geq 30$) a prevalência da DM é cerca de quatro vezes maior do que nos indivíduos com IMC normal ($IMC < 25$). (21)

1.2.6. SAÚDE PÚBLICA

A DM representa um importante problema de saúde pública, tanto o número de casos como a prevalência da DM têm vindo a aumentar nas últimas décadas. Em 2014, a nível mundial, estimou-se que 422 milhões de adultos viviam com esta doença, comparados com os 108 milhões identificados em 1980. A sua prevalência global duplicou desde 1980, aumentando assim de 4,7% para 8,5% na população adulta. Estes valores refletem um aumento nos fatores de risco associados, tais como a obesidade. (22)

Em 2012, a DM foi a causa de 1,5 milhões de mortes e os altos níveis de glicose no sangue causaram 2,2 milhões de mortes adicionais, devido ao aumento dos riscos cardiovasculares e outras doenças. 43% destes 3,7 milhões de mortes ocorrem antes dos 70 anos. Estes números

apresentados têm implicações tanto para a saúde e o bem-estar das populações como para os sistemas de saúde. (22)

O aumento da prevalência da DM tipo 2 está associado: às rápidas mudanças culturais e sociais; ao envelhecimento da população; à crescente urbanização; às alterações alimentares; à redução da atividade física e a estilos de vida não saudável, bem como a outros padrões comportamentais. (21)

1.2.7. COMPLICAÇÕES

Uma das mais significativas consequências da DM é a disfunção da circulação periférica o que leva à perda da função visual. Esta circulação defeituosa do globo ocular pode levar à degenerescência ou descolamento da retina. A RD é uma das principais causas de cegueira nos EUA. (17)

Em indivíduos com maior duração de DM, as complicações podem consistir em alterações e na falha de vários órgãos: olhos (retinopatia com perda visual), rins (nefropatia levando à falha renal), nervos (neuropatia periférica e sensitivo-motora), coração e vasos sanguíneos. (20)

1.2.8. AFETAÇÃO NA VISÃO

A hiperglicémia define a DM e é a causa de complicações micro e macrovasculares. As primeiras respostas patológicas à hiperglicémia manifestam-se nas células vasculares, incluindo as células endoteliais que estão expostas a elevados níveis de glicose no sangue. Em particular, a microvasculatura, que tem um papel específico ao regular a pressão arterial e transportar os nutrientes, sendo sensível ao deterioramento induzido pela hiperglicémia. (23)

A característica histopatológica estrutural mais frequente é o espessamento das membranas capilares na retina. As alterações moleculares induzidas pela hiperglicémia são especialmente evidentes nas células capilares endoteliais. Na retina, a hiperglicémia e as respostas associadas como a inflamação, glicação e stress oxidativo, induzem a morte das células denominadas de pericitos. As células endoteliais na microvasculatura retiniana que foram expostas a produtos avançados da glicação mostram uma síntese anormal de óxido nítrico e indução do fator de crescimento vascular endotelial. (23)

Apesar da contribuição precisa destes mecanismos para o desenvolvimento de complicações microvasculares na DM continuar incerta, tem sido fortemente estabelecido que um controlo glicémico reduz significativamente a sua ocorrência. (23)

Na DM, a perda de células endoteliais dos vasos retinianos é um dos principais potenciadores para a quebra da barreira hemato-retiniana e é o primeiro sinal de danos. A permeabilidade passiva pelo endotélio pode ser aumentada por 3 mecanismos: aumento do transporte transcelular; disfunção das junções intercelulares e o aumento da destruição das células endoteliais. (24) Apesar da DM causar problemas nos capilares por todo o corpo humano, estes danos apenas podem ser visualizados na retina. (25)

1.2.9. TRATAMENTO

As lesões causadas nos vasos sanguíneos e a redução da atividade nervosa podem ser atenuadas nos indivíduos com DM se a glicemia for mantida dentro dos limites normais, o que requer atenção acrescida ao regime alimentar e medições frequentes da glicemia. Uma dieta rigorosa e uma rotina de exercício físico são muitas vezes componentes eficazes no tratamento para a DM, sendo em muitos casos as mais adequadas para o seu controlo. (17)

Aproximadamente 50% dos sujeitos com DM tipo 2 fazem medicação oral (para aumentar a secreção de insulina e a eficiência da utilização da glicose), entre 25% e 30% são tratados com insulina (quando não conseguem através da dieta associada com antidiabéticos orais), e os restantes controlam os níveis de glicemia somente com exercício físico e dieta. (17) Também é comum a utilização de medicamentos para o controlo do colesterol e a pressão arterial. (21)

1.3. RETINOPATIA DIABÉTICA

A RD é um termo que engloba todos os distúrbios na retina causados por altos níveis de glicose no sangue a longo prazo. Os sinais característicos que são causados pela DM são: (25)

- **Microaneurismas:** Aparecem como pequenos pontos vermelhos na retina. São o resultado do inchaço dos capilares e são os primeiros sinais visíveis da RD;
- **Hemorragias:** A sua aparência varia com base na sua localização na retina. Hemorragias em forma-de-chama são superficiais, com uma cor vermelha clara localizadas na camada das fibras nervosas. As hemorragias punctiformes são pequenas, redondas, com cor vermelha escura estando localizadas nas camadas mais profundas da retina. Ambas resultam da rutura dos capilares retinianos e da quebra da barreira hemato-retiniana. Indivíduos com estas hemorragias podem ser assintomáticos ou ter significativa perda visual dependendo da sua etiologia e da sua localização na retina. (18)
- **Exsudados duros:** São o resultado de vazamento de plasma dos capilares. São caracterizados por manchas amareladas com margens bem definidas. Longe da região da mácula e isolados não são de grande preocupação. Contudo, se estiverem dentro de um

diâmetro correspondente ao tamanho de 1 disco ótico, centrado na fóvea estamos na presença de uma maculopatia exsudativa;

- Exsudados algodonosos: São áreas pálidas e difusas na retina que ocorrem devido ao inchaço das fibras nervosas, que por sua vez é causado por uma falha na circulação local capilar e leva à falha no transporte de oxigénio e nutrientes às fibras nervosas;
- IRMA's: São pequenos vasos sanguíneos dilatados e atuam como um sinal de sérios problemas a serem desenvolvidos;
- Neovasos: Quando os capilares estão bloqueados, a área circundante é privada de oxigénio e nutrientes. Estes tecidos sinalizam a sua condição, usando mensageiros químicos, que irão estimular o crescimento de novos vasos sanguíneos até estes tecidos que se encontram privados de oxigénio e nutrientes. No entanto, estes neovasos são frágeis. Quando rompem, existe a formação de uma grande hemorragia pré-retiniana que pode ser grande o suficiente para bloquear toda a deteção luminosa e causar perda súbita de visão nesse olho.

Baseada na classificação do Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) foi proposta uma classificação internacional para a RD feita com base na observação do fundo ocular/retinografia. Assim, a RD é dividida em 5 estádios: (26)

- Sem retinopatia aparente (sem alterações diabéticas no fundo ocular);
- RD não proliferativa ligeira (apenas são observados microaneurismas);
- RD não proliferativa moderada (mais do que apenas microaneurismas mas menos do que RD não proliferativa grave);
- RD não proliferativa grave (qualquer dos seguintes: mais do que 20 hemorragias intraretinianas em cada um dos 4 quadrantes, anomalias venosas em 2 ou mais quadrantes ou IRMA's em pelo menos 1 quadrante e sem sinas da RD proliferativa);
- RD proliferativa (neovascularização ou hemorragia vítrea/pré-retiniana).

Maculopatia refere-se a alterações visíveis da retinopatia perto da fóvea. Esta está presente quando existem exsudados, hemorragias ou microaneurismas na região macular. Edema, ou espessamento da retina, quando situado na fóvea leva à perda visual. (25)

O edema macular diabético é definido como um espessamento da retina. O grupo ETDRS introduziu o termo edema macular clinicamente significativo e considera-se presente quando se cumpre um dos seguintes critérios: espessamento retiniano dentro de 500 µm da fóvea (A); exsudados duros dentro de 500 µm do centro da mácula associado a um espessamento macular adjacente (B); e zona de espessamento retiniano do tamanho de pelo menos uma área da papila ótica, parte da qual está a pelo menos um diâmetro papilar do centro da mácula. (Figura 2) (2)

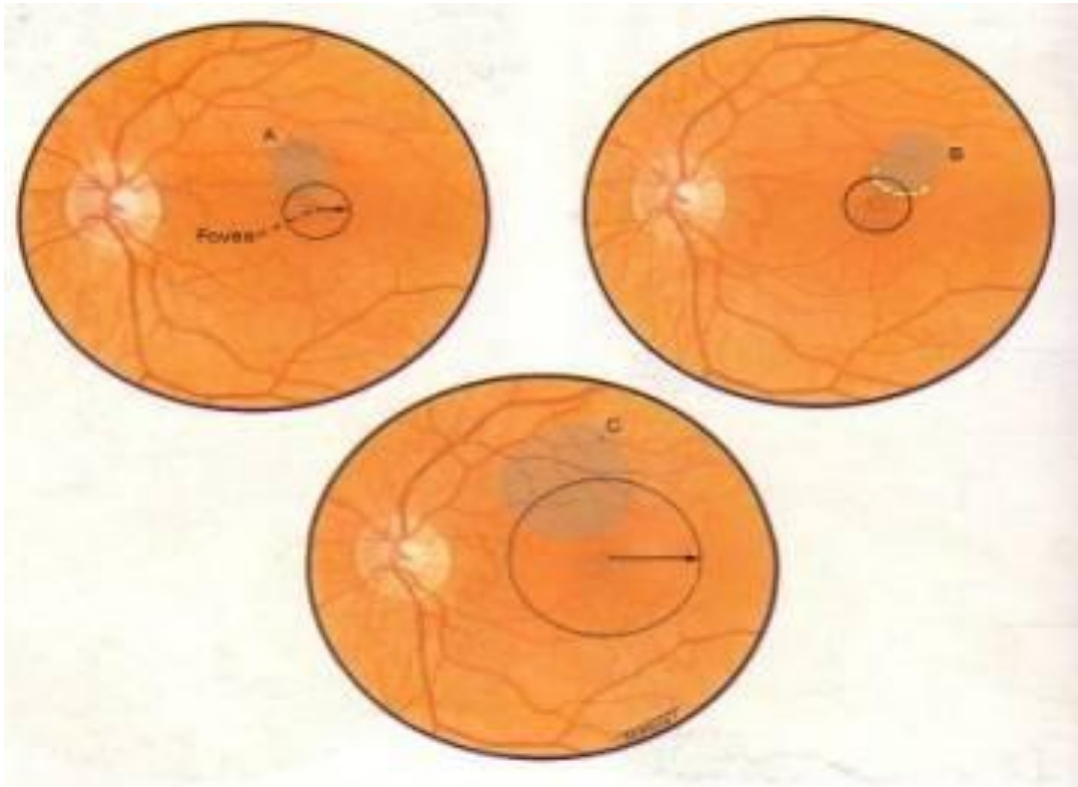


Figura 2: Edema macular clinicamente significativo. (27)

Em meados de 1960, foi introduzido o tratamento a laser para a RD. Atualmente, os tratamentos standards são a fotocoagulação a laser e a vitrectomia. (24) A fotocoagulação a laser panretiniana deve ser feita em indivíduos com RD proliferativa e existem benefícios na realização precoce da fotocoagulação na RD não proliferativa grave em indivíduos com DM tipo 2. No entanto, a realização deste tratamento está dependente de vários fatores, tais como: a falha na cooperação com as consultas de follow-up, iminentes extrações de cataratas e gravidez. (28)

1.4. EXAMES COMPLEMENTARES

1.4.1. RETINOGRAFIA

As câmaras fotográficas do fundo ocular são usadas no contexto da oftalmologia como um método para documentar a retina do paciente e monitorizar a patologia durante o tempo, sendo também usada no campo da investigação. (29)

A maioria dos retinógrafos permitem a realização de dois tipos de exame: as angiografias e as retinografias. No caso das retinografias, as mais comuns são as coloridas e as *red free*. (30)

O procedimento comum deste exame consiste em dilatar a pupila do indivíduo mediante colírios midríaticos. A dilatação permite a entrada de mais luz na retina, o que irá resultar em fotografias com maior qualidade permitindo assim retirar mais informação clínica. No entanto, vários equipamentos permitem a realização desde exame sem ser necessário a dilatação do indivíduo. Nestes casos, podem ocorrer problemas de iluminação da retina o que levará a imagens com má qualidade. (30)

1.4.2. TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓTICA

O OCT é uma modalidade de imagem transpupilar de não-contato e não invasiva, que tem vindo a revolucionar a prática clínica oftalmológica. (2) O recente desenvolvimento e comercialização do spectral-domain OCT (SD-OCT), também conhecido como Fourier-domain OCT, trouxe uma significativa melhoria na nossa habilidade para medir a retina in-vivo. Representações tri-dimensionais e reprodutíveis do olho humano são agora possíveis usando o OCT durante uma exame clínica de rotina sem necessidade de dilatação pupilar. (31)

O SD-OCT tem vindo a substituir em grande escala o time-domain OCT (TD-OCT) na prática clínica e espera-se que o faça também nas investigações clínicas num futuro próximo. É utilizada a transformada de Fourier para recolher dados sobre a profundidade do sinal do OCT, e existem várias razões para os quais os valores da espessura retiniana obtidos pelo SD-OCT serem diferentes dos obtidos pelo TD-OCT. O grande aumento na velocidade da recolha dos dados (scans com 40,000 A-scans por segundo) melhora a resolução e o delinear de todas as camadas retinianas incluindo o complexo RPE-BM-córóide. O OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, GmbH, Heidelberg, Germany) usa a superfície posterior da membrana de Bruch como a fronteira para as medições da espessura retiniana. Assim, teoricamente as medições feitas por este aparelho seriam maiores do que aquelas feitas pelo TD-OCT, uma vez que este usa a camada dos fotoreceptores como fronteira. (Figura 3) (32)

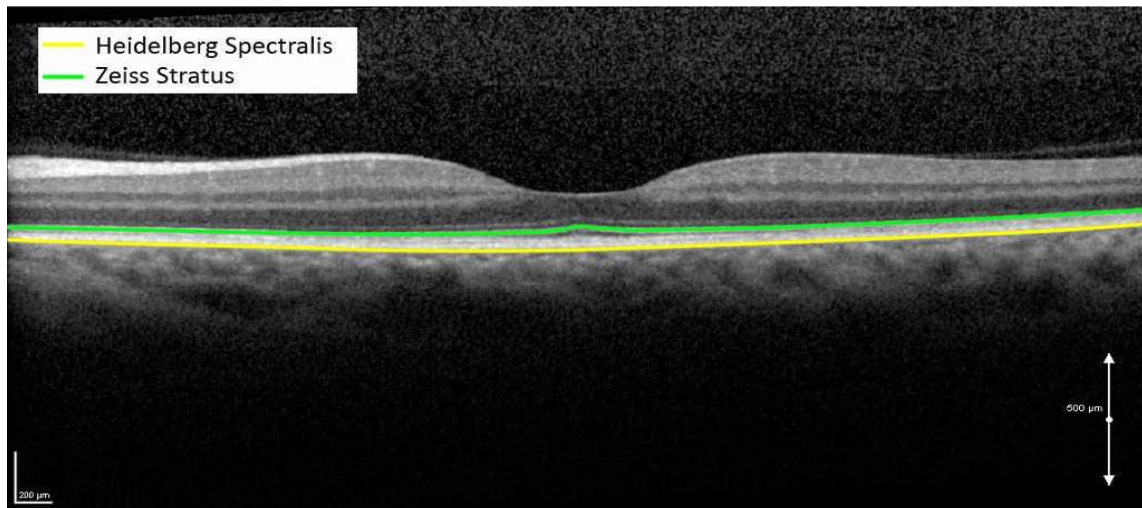


Figura 3: Fronteiras entre o TD-OCT (Zeiss Stratus) e o SD-OCT (Heidelberg Spectralis). Cada aparelho mede a espessura retiniana entre a membrana limitante interna e a linha posterior da fronteira que se encontra indicada. (32)

O OCT Spectralis apresenta o modo automatic retinal tracking (ART) para assegurar que todos os B-scans da área de imagem pretendida sejam adquiridos coerentemente apesar dos movimentos oculares. No modo ART, este aparelho adquire 9 B-scans por localização retiniana (cada B-scan por localização retiniana é referido como *frame*) mas pode ser manualmente ajustado entre 2 a 100 frames. O tipo de scan pretendido é um compromisso entre o tempo necessário para a obtenção do scan, o campo de visão incluído e a densidade dos A- e B-scans. Estes scans geram um grande conjunto de dados que são analisados e interpretados usando algoritmos sofisticados. (31)

No que concerne aos parâmetros técnicos, os A-scans adquiridos usam uma resolução ótica de aproximadamente 7 mm em profundidade (resolução axial) e 14 mm transversalmente (resolução lateral ótica). O centro do comprimento de onda da fonte de luz do OCT está tipicamente entre os 870 e 880 nm. Para os A-scans a profundidade do scan é 1,8 mm/512 pixels, o que providencia uma resolução digital axial de 3,5 $\mu\text{m}/\text{pixel}$. Assim, os scans do Spectralis são 100 vezes mais rápidos que os do TD-OCT e 40% mais rápidos que qualquer outro instrumento SD-OCT. Sequências de B-scans podem ser adquiridas para formar uma imagem em volume. Estes scans em volume podem ser obtidos em 15°, 20° e 30° do campo de visão. O número de B-scans por volume pode ser ajustado desde 12 a 96 B-scans por 10°. Assim é possível adquirir scans de OCT volumétricos 3D para uma análise mais compreensiva de toda a retina e consequentemente para o mapeamento 3D das alterações patológicas dentro das camadas retinianas incluindo o RPE. (33)

1.4.3. SENSIBILIDADE AO CONTRASTE

As cartas SC de Pelli-Robson (Haag-streit UK, Essex, UK) (Figura 4) têm 59x84 cm de tamanho e apresenta as 10 letras de Sloan de tamanho constante. As letras estão distribuídas em 16 triplas (cada tripla corresponde a 3 letras) por 8 linhas, sendo que cada linha tem 2 triplas. Em cada tripla todas as letras têm o mesmo contraste. O contraste diminui de uma tripla para



a outra. A mudança de contraste entre triplas consecutivas é de 0.15 unidades log e o seu alcance vai desde 0.00 a 2.25 log SC. A regra de pontuação recomendada pelo fabricante é o log SC da última tripla na qual 2 letras (2 em 3) são nomeadas corretamente. Atribuir o valor de 0.05 log SC por cada letra correta tem mostrado que melhora a precisão e a confiabilidade, sendo esta a regra de pontuação mais usada. O teste termina quando 2 letras (2 em 3) são nomeadas incorretamente.

Figura 4: Carta de Pelli-Robson. (34)

Segundo o protocolo do fabricante, o examinador pede ao indivíduo que comece a ler cada letra da carta, começando pelas letras mais negras no canto superior esquerdo e continuar a ler horizontalmente a mesma linha. Na folha de registo, sublinhar ou colocar um círculo em cada letra lida corretamente e riscar as que são lidas incorretamente. Deve ser pedido ao indivíduo que este tente adivinhar mesmo quando acreditam que as letras estão invisíveis. Deve-se permitir alguns segundos para as letras tênues aparecerem, mas não deixar o indivíduo desistir até que este tenha adivinhado corretamente 2 das 3 letras numa tripla. A confiabilidade dos resultados depende deste fator.

O indivíduo deve ser testado três vezes: cada olho separadamente e com os dois olhos em simultâneo. As três medidas não devem demorar mais do que 8 minutos ao todo. O log SC binocular é normalmente 0.15 superior que o monocular.

A medição da SC pode ser útil para a deteção precoce, avaliação e evolução de uma variedade de doenças oculares. Providencia informação psicofísica no que concerne a função visual, ao detectar doenças subtis ou insidiosas como a RD. (13,35,36)

Em estudos realizados em ratos induzidos com DM foi reportado que estes apresentavam uma perda ou dano nas células ganglionares retinianas. Resultados sugerem que a DM causa uma perda progressiva das estruturas neuronais na retina interna, nomeadamente uma diminuição da espessura da camada plexiforme interna e da camada das fibras nervosas, o que

providencia uma maior evidência sobre a perda de células ganglionares, levando assim à existência de neurodegeneração da retina interna na presença da DM. (8,9,11,12)

1.5. OBJETIVOS

1.5.1. OBJETIVO GERAL

Analisar a espessura retiniana na zona macular, a camada da RNFL peripapilar e a SC em indivíduos com DM sem sinais de RD e em indivíduos saudáveis.

1.5.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Analisar e comparar a espessura média retiniana na zona macular em ambos os grupos de estudo;
- Correlacionar a espessura média retiniana na zona macular com os fatores de controlo do estudo em ambos os grupos;
- Analisar e comparar a espessura média da RNFL em ambos os grupos de estudo;
- Correlacionar a espessura média da RNFL com os fatores de controlo do estudo em ambos os grupos;
- Analisar e comparar os valores da SC em ambos os grupos de estudo;
- Correlacionar os valores da espessura média retiniana na zona macular com os valores da SC.

Capítulo 2

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. AMOSTRA

Os indivíduos com DM tipo 2 foram sinalizados durante os rastreios da RD da região centro realizados na UBIMedical entre Novembro de 2015 e Abril de 2016. Posteriormente, estes indivíduos foram convidados para integrar neste estudo e os que aceitaram, foram encaminhados para o Centro Clínico e Experimental em Ciências da Visão (CCECV) para a realização dos restantes exames. Os indivíduos pertencentes ao grupo de controlo efetuaram todos os exames necessários no CCECV.

Após a explicação dos procedimentos que seriam efetuados, foi obtido um consentimento informado de todos os participantes (Anexo 4).

A espessura retiniana e a SC foram analisadas em 45 indivíduos considerados saudáveis e sem diagnóstico de DM (controlos: 16 homens e 29 mulheres) e em 54 indivíduos com diagnóstico de DM tipo 2 e sem sinais de RD (27 homens e 27 mulheres).

A idade média da amostra total foi de $60,45 \pm 7,49$ anos. As idades médias do grupo de controlo e do grupo de indivíduos com diagnóstico de DM foram $57,47 \pm 5,94$ e $62,94 \pm 7,79$ anos, respetivamente.

Os critérios de inclusão do grupo de estudo foram: diagnóstico de DM tipo 2 e ausência de sinais de RD. Os critérios de inclusão do grupo de controlo foram: idade superior a 50 anos e ausência de qualquer patologia ocular. Indivíduos que apresentavam a melhor acuidade visual corrigida (BCVA) superior a 0,3 logMAR; opacidades oculares na zona central; pressão intraocular superior a 21 mmHg; diagnóstico prévio de glaucoma ou outras patologias oculares, foram excluídos do estudo.

Todos os indivíduos foram submetidos a observação optométrica pormenorizada a fim de excluir outras patologias oculares que pudessem comprometer a função visual. A observação clínica abrangeu: refracção e determinação da BCVA, biomicroscopia, retinografia estereoscópica não-midriática, OCT e cartas de Pelli-Robson. Os valores obtidos foram registados na folha de registo elaborado pela autora (Anexo 5).

Os fatores de controlo foram: a idade, o género, o tempo de diagnóstico da DM, a HbA_{1c}, o IMC, o colesterol e o tabagismo.

Para a análise estatística, foram usados os resultados dos olhos direitos de todos os indivíduos que não apresentassem quaisquer critérios de exclusão acima referidos. Caso contrário, foram analisados os olhos esquerdos.

2.2. TÉCNICAS DE EXAME

2.2.1. REFRAÇÃO E ACUIDADE VISUAL

No presente trabalho foi avaliada a AV mediante o projetor de optótipos de Snellen (escala decimal) para 4 metros e posteriormente feita a conversão dos resultados para a escala logMAR. O procedimento para a medição da AV encontra-se descrito em Anexo 1.

Tal como descrito no Anexo 1, o exame subjetivo apenas foi realizado caso a AV de um dos olhos fosse inferior a 1.0 (escala decimal). Para a realização deste exame é de salientar o apoio recebido pelas estagiárias do CCECV. Após a obtenção da BCVA foi feita a avaliação da SC.

2.2.2. ESPESSURA RETINIANA

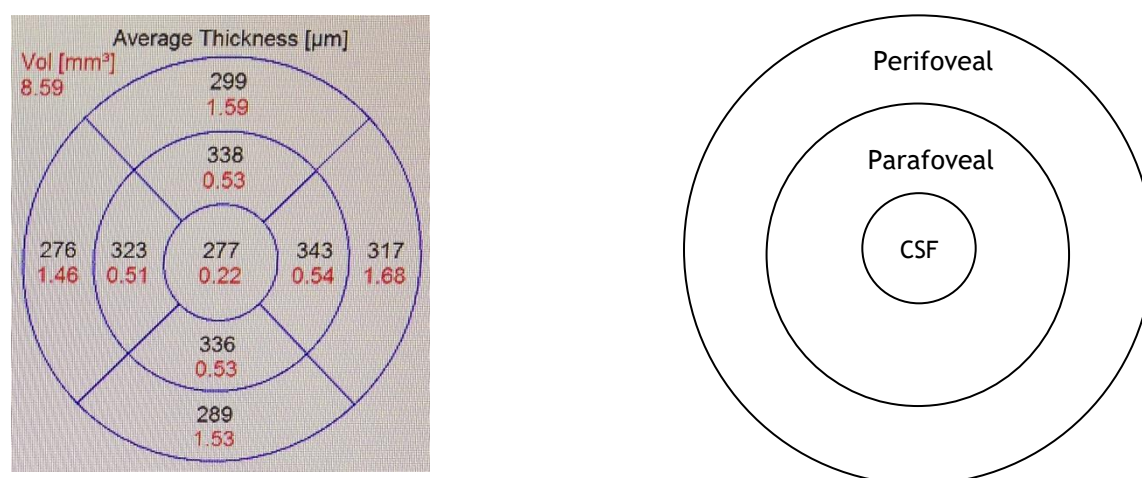
Para a avaliação da espessura retiniana foi utilizado o OCT. Foi realizado com o sistema Spectralis HRA2-OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Alemanha, software versão 6.0) sem dilatação pupilar. O procedimento para a realização do OCT encontra-se descrito em Anexo 2.

A - Zona macular

Para a avaliação da espessura retiniana na zona macular foi escolhido o protocolo *Fast* da aplicação *Retina* sendo a avaliação feita com uma dimensão de 20°x20° consistindo em 25 varrimentos por secção em que a distância entre as linhas é de 240 µm. Este protocolo consiste em 6 scans radiais com 6 mm de comprimento desde o centro da fóvea. (4) Assim, os valores da espessura são obtidos através de interpolação e cálculo do valor médio dos dados adquiridos pelos 6 cortes em cada uma delas. Todos os exames foram realizados pelo mesmo operador e sobre as mesmas condições.

O protocolo escolhido apresenta um mapa circular de cores falsas com valores médios de espessuras retinianas em diferentes zonas. Neste mapa existem 3 círculos concêntricos com diâmetros de 1, 3 e 6 mm. A média de todos os pontos dentro do círculo interno de 1 mm é definido como a espessura do subcampo central foveal (CSF). À exceção do círculo central com 1 mm de diâmetro, ambos os subcampos mais externos estão divididos em 4 quadrantes: superior, nasal, inferior e temporal. No esquema de cores falsas, as cores mais quentes representam espessuras maiores e as cores mais frias, espessuras menores.

No presente trabalho utilizaram-se os dados do mapa referentes aos 3 círculos com 1, 3 e 6 mm de diâmetro sendo designados por CSF, zona parafoveal e zona perifoveal, respetivamente (Figura 5).



Circle Diameters: 1, 3, 6 mm ETDRS

Figura 5: Esquema do levantamento dos dados do OCT referentes à espessura retiniana na zona macular.

B - Zona peripapilar

Em relação à espessura da RNFL peripapilar, esta foi avaliada mediante o pre-set de aquisição de imagem RNFL da aplicação *Glaucoma* do aparelho. Foram centrados scans no disco óptico com um diâmetro de scanning de 3.5 mm. Os scans foram repetidos 3 vezes e as imagens foram avaliadas em questões de qualidade sob a avaliação subjetiva do examinador, sendo escolhida a imagem com maior qualidade.

Os valores da espessura da RNFL peripapilar são apresentados em duas grelhas, uma que apresenta os valores da espessura em quatro quadrantes: superior (S), nasal (N), inferior (I) e temporal (T) e outra em seis sectores: superonasal (NS), nasal (N), inferonasal (NI), inferotemporal (TI), temporal (T) e superotemporal (TS), bem como a espessura média (G) (Figura 6).

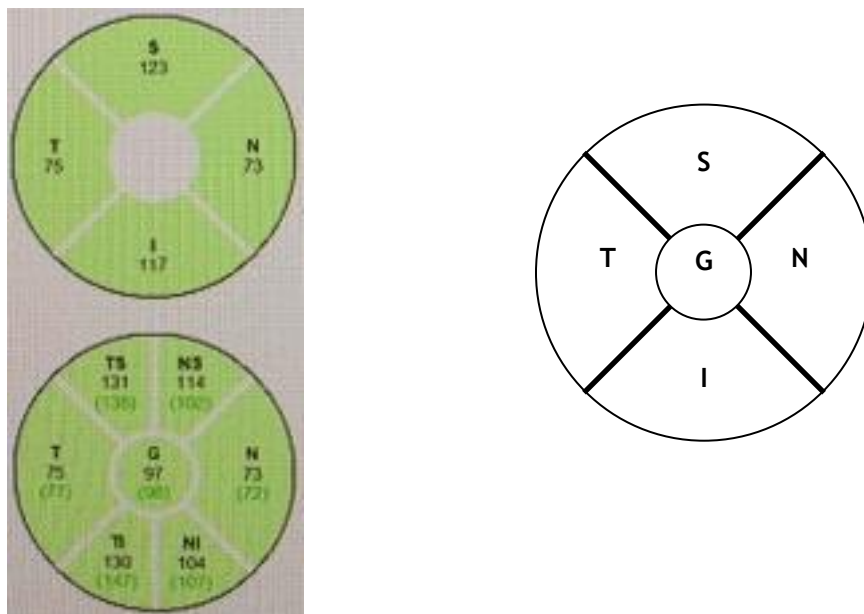


Figura 6: Esquema do levantamento dos dados do OCT referentes à espessura da camada das fibras nervosas peripapilar.

Legenda: S=quadrante superior; N=quadrante nasal; I=quadrante inferior; T=quadrante temporal.

Neste estudo foi analisada a espessura média peripapilar (G) e a espessura em cada um dos quatro quadrantes: superior, nasal, inferior e temporal (Figura 6).

2.2.3. SENSIBILIDADE AO CONTRASTE

O teste usado para se obterem os valores da SC foram as cartas de Pelli-Robson (Haag-streit UK, Essex, UK). O procedimento para a medição da SC foi efetuado seguindo o protocolo do fabricante que se encontra descrito no Anexo 3.

Foram avaliados 198 olhos de 99 indivíduos, sendo que por indivíduo foram realizadas três medidas: cada olho separadamente e ambos os olhos em simultâneo.

Capítulo 3

3. RESULTADOS

3.1. CARATERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Para o presente estudo foram analisados 45 olhos de 45 indivíduos considerados saudáveis e 54 olhos de 54 indivíduos que apresentavam DM tipo 2, o que perfaz um total de 99 olhos. A tabela 1 apresenta as características gerais do grupo controlo e do grupo com DM.

Tabela 1. Características clínicas do grupo de controlo e grupo com DM sem RD.

Variáveis Clínicas	Grupo Controlo (n=45) (45%)	Grupo DM sem RD (n=54) (55%)
Idade (Anos - Média±DP)	57,47 ± 5,94	62,94 ± 7,79
Género (Homem/Mulher)	16/29	27/27
Diagnóstico da DM	-	8,04 ± 5
Níveis de HbA _{1c} (%)	-	6.45 ± 0,54
Tipo de DM (tipo 1/tipo 2) (%)	-	0/100
IMC (kg/m ²)	29,15 ± 5,22	29,49 ± 4,94
Colesterol (Sim/Não)	15/30	29/25
Fumador (Sim/Não)	9/36	9/45

Tendo em conta a análise de alguns fatores como o género e a idade, no grupo de controlo verificamos que 36% da amostra é do género masculino e 64% do género feminino. No grupo de DM sem RD 50% é do género masculino e 50% do género feminino. A idade média da amostra total foi de 60,45 ± 7,49 anos. As idades médias do grupo de controlo e do grupo de indivíduos com DM foram 57,47 ± 5,94 e 62,94 ± 7,79 anos, respetivamente.

Dentro do grupo de DM sem RD, o tempo médio de diagnóstico da DM foi de 8,04 ± 5 anos, enquanto que o nível médio de HbA_{1c} foi de 6.45 ± 0,54%.

O IMC médio da amostra total foi de 29,34 ± 5,05. No grupo de controlo foi de 29,15 ± 5,22 e no grupo de DM sem RD foi de 29,49 ± 4,94. Nestas três situações e de acordo com a Organização Mundial de Saúde temos presentes situações de Pré-Obesidade (IMC entre 25 e 30).

Ao nível do colesterol da amostra total 44% tomavam medicação para o controlo do colesterol enquanto que 56% não tomavam. No grupo de controlo 33% tomavam medicação e os restantes 67% não. No grupo de DM sem RD 54% tomavam medicação e os restantes 46% não.

Em relação ao tabagismo, na amostra total, 18% eram fumadores e os restantes 82% não eram fumadores. No grupo de controlo, 20% eram fumadores e os restantes 80% não. No grupo de DM sem RD 17% eram fumadores e os restantes 83% não.

3.2. ESPESSURA RETINIANA

A média da espessura retiniana no grupo de indivíduos considerados saudáveis na zona do CSF, da parafóvea e da perifóvea foi de: $272 \pm 22,2 \mu\text{m}$, $334 \pm 15 \mu\text{m}$ e $292 \pm 15,2 \mu\text{m}$, respetivamente; no grupo de indivíduos diabéticos foi de: $272 \pm 23,1 \mu\text{m}$, $334 \pm 17 \mu\text{m}$ e $292 \pm 12,5 \mu\text{m}$, respetivamente. Entre os indivíduos saudáveis e os indivíduos com DM não foram observadas diferenças significativas nas 3 zonas analisadas: CSF (t-teste: $\rho = 0.98$), parafóvea (t-teste: $\rho = 0.92$) e perifóvea (Mann-Whitney: $\rho = 0.80$) (Tabela 2).

Tabela 2. Espessura retiniana no grupo de controlo e no grupo com DM sem RD (média).

	Grupo Controlo (n=44) (49%)	Grupo DM sem RD (n=46) (51%)	Valor de ρ
CSF	$272 \pm 22,2$	$272 \pm 23,1$	0.98
Parafóvea	334 ± 15	334 ± 17	0.92
Perifóvea	$292 \pm 15,2$	$292 \pm 12,5$	0.80

Nos indivíduos com DM e sem RD, 52% apresentam a doença há menos de 10 anos e os restantes 48% há mais de 10, em média os indivíduos são diabéticos há $8,04 \pm 5$ anos. Segundo o tempo de diagnóstico da DM não foram observadas diferenças significativas nas 3 zonas analisadas: CSF (t-teste: $\rho = 0.39$), parafóvea (t-teste: $\rho = 0.20$) e perifóvea (Mann-Whitney: $\rho = 0.47$) (Tabela 3).

Tabela 3. Espessura retiniana estratificada por tempo de diagnóstico da DM (média).

Zonas retinianas (μm)	Grupo com DM sem RD		Valor de ρ
	[0-9] anos (n=28) (52%)	[10-20] anos (n=26) (48%)	
CSF	$275 \pm 23,1$	$269 \pm 23,3$	0.39
Parafóvea	$337 \pm 16,2$	$331 \pm 17,7$	0.20
Perifóvea	$293 \pm 12,5$	$291 \pm 12,7$	0.47

Nos indivíduos com DM, na CSF encontraram-se diferenças significativas segundo o género (t-teste: $\rho=0.004$). É possível verificar que o género masculino apresenta uma maior espessura retiniana nesta zona do que o género feminino (Tabela 4).

Tabela 4. Espessura retiniana estratificada por grupo de controlo, grupo com DM sem RD e por género (média).

Zonas retinianas (µm)	Grupo Controlo (n=44)		Valor de p	Grupo com DM sem RD (n=45)		Valor de p
	Homens (n=16) (36%)	Mulheres (n=29) (64%)		Homens (n=27) (50%)	Mulheres (n=27) (50%)	
CSF	279 ± 23,1	268 ± 21,2	0.19	281 ± 25,1	263 ± 17,3	0.004
Parafóvea	337 ± 15,4	333 ± 15	0.39	335 ± 19,3	332 ± 14,7	0.52
Perifóvea	293 ± 16,8	291 ± 14,6	0.75	290 ± 13,9	292 ± 10,7	0.58

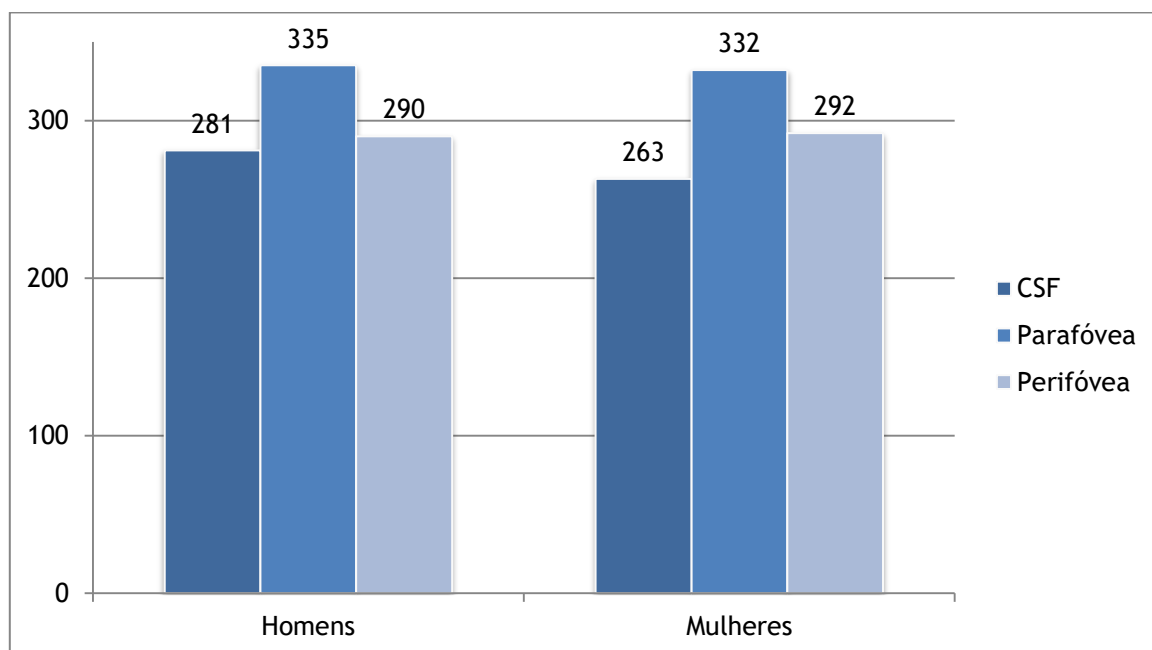


Figura 7. Valores médios da espessura retiniana estratificada por grupo de controlo, grupo com DM sem RD e por género.

Na amostra total (n=99), foi encontrada uma correlação negativa de fraca intensidade, na zona da perifóvea ($r=-0.22$, $p=0.03$). Ou seja, parece existir uma associação entre a diminuição da espessura retiniana e o aumento da idade do individuo (Tabela 5).

Tabela 5. Correlação da espessura retiniana com a idade na amostra total.

Zonas retinianas (µm)	N	Valor de Pearson	Valor de p
CSF	99	0.10	0.34
Parafóvea	99	-0.16	0.11
Perifóvea	99	-0.22	0.03

No grupo dos individuos não diabéticos (n=45), não foram encontradas correlações significativas entre a espessura retiniana e a idade. No entanto, no grupo dos individuos diabéticos sem RD (n=54) estabeleceu-se uma correlação negativa, também de fraca

intensidade, entre estas duas variáveis, nomeadamente na zona da parafóvea ($r=-0.28$, $\rho=0.04$) e na zona da perifóvea ($r=-0.36$, $\rho=0.007$). Assim, à semelhança do verificado na tabela 4, à medida que a idade do sujeito aumenta a espessura retiniana também tende a diminuir, nestas duas zonas maculares (Tabela 6).

Tabela 6. Correlação da espessura retiniana com a idade, por grupo de controlo e grupo com DM sem RD.

Zonas retinianas (μm)	Grupo Controlo (n=45)		Grupo com DM sem RD (n=54)	
	Valor de Pearson	Valor de ρ	Valor de Pearson	Valor de ρ
CSF	0.17	0.27	0.07	0.64
Parafóvea	0.03	0.84	-0.28	0.04
Perifóvea	-0.11	0.47	-0.36	0.007

No grupo dos indivíduos diabéticos (n=54), não se encontrou uma correlação estatisticamente significativa entre a espessura retiniana e os níveis de $\text{HbA}_{1\text{c}}$ em nenhuma das zonas retinianas analisadas, tal como se pode confirmar nos resultados apresentados na tabela 7.

Tabela 7. Correlação da espessura retiniana com os níveis de $\text{HbA}_{1\text{c}}$.

Zonas retinianas (μm)	N	Valor de Pearson	Valor de ρ
CSF	54	0.13	0.36
Parafóvea	54	0.10	0.47
Perifóvea	54	0.26	0.06

3.3. ESPESSURA RNFL PERIPAPILAR

Relativamente à espessura do RNFL peripapilar entre os indivíduos saudáveis e os indivíduos com DM não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas 5 zonas analisadas, segundo o teste estatístico de Mann-Whitney: Global ($\rho = 0.76$), quadrante superior ($\rho = 0.80$), quadrante nasal ($\rho = 0.81$), quadrante inferior ($\rho = 0.89$) e quadrante temporal ($\rho = 0.61$) (Tabela 8).

Tabela 8. Espessura do RNFL peripapilar no grupo de controlo e no grupo com DM sem RD (média).

Quadrantes (μm)	Grupo Controlo (n=45) (45%)	Grupo DM sem RD (n=54) (55%)	Valor de ρ
Global	98 \pm 19,8	98 \pm 9,1	0.76
Q. Superior	121 \pm 31,4	118 \pm 13,2	0.80
Q. Nasal	78 \pm 25,2	79 \pm 12,9	0.81
Q. Inferior	128 \pm 25,9	132 \pm 18,2	0.89
Q. Temporal	65 \pm 15,2	65 \pm 11,1	0.61

Não foram observadas diferenças significativas entre a espessura do RNFL peripapilar em cada uma das 5 zonas analisadas, entre os indivíduos com diagnóstico de DM há menos de 10 anos e os indivíduos com diagnóstico de DM há mais de 10 anos, segundo o teste estatístico de Mann-Whitney: Global ($\rho = 0.12$), quadrante superior ($\rho = 0.75$), quadrante nasal ($\rho = 0.16$), quadrante inferior ($\rho = 0.20$) e quadrante temporal ($\rho = 0.65$) (Tabela 9).

Tabela 9. Espessura do RNFL peripapilar estratificada por tempo de diagnóstico da DM (média).

Quadrantes (μm)	Grupo com DM sem RD		Valor de ρ
	[0-9] anos (n=28) (52%)	[10-20] anos (n=26) (48%)	
Global	100 \pm 9,5	96 \pm 8,3	0.12
Q. Superior	119 \pm 12,5	118 \pm 14,1	0.75
Q. Nasal	82 \pm 15,5	76 \pm 8,4	0.16
Q. Inferior	135 \pm 19,1	128 \pm 16,8	0.20
Q. Temporal	66 \pm 12,1	64 \pm 9,9	0.65

No grupo dos indivíduos saudáveis não foram encontradas diferenças significativas, entre os géneros, em qualquer um dos quadrantes analisados, segundo o teste estatístico de Mann-Whitney: Global ($\rho = 0.51$), quadrante superior ($\rho = 0.51$), quadrante nasal ($\rho = 0.92$), quadrante inferior ($\rho = 0.14$) e quadrante temporal ($\rho = 0.47$). No entanto, nos indivíduos do grupo com DM, no quadrante inferior encontraram-se diferenças estatisticamente significativas segundo o género (Mann-Whitney: $\rho=0.02$). É possível verificar que o género masculino apresenta uma menor espessura média do RNFL peripapilar nesta zona em comparação com o género feminino (Tabela 10) (Figura 8).

Tabela 10. Espessura do RNFL peripapilar estratificada por grupo de controlo, grupo com DM sem RD e por género (média).

Quadrantes (μm)	Grupo Controlo (n=44)		Valor de p	Grupo com DM sem RD (n=45)		Valor de p
	Homens (n=16) (36%)	Mulheres (n=29) (64%)		Homens (n=27) (50%)	Mulheres (n=27) (50%)	
Global	98 \pm 17,4	97 \pm 21,3	0.51	96 \pm 9,5	101 \pm 8,3	0.15
Q. Superior	130 \pm 34,9	116 \pm 28,8	0.51	118 \pm 12,7	118 \pm 14	0.88
Q. Nasal	77 \pm 19,1	79 \pm 28,3	0.92	77 \pm 14,3	81 \pm 11,3	0.31
Q. Inferior	124 \pm 20,7	129 \pm 28,6	0.14	126 \pm 15,4	137 \pm 19,2	0.02
Q. Temporal	63 \pm 11,5	65 \pm 17	0.47	64 \pm 10,2	66 \pm 12	0.92

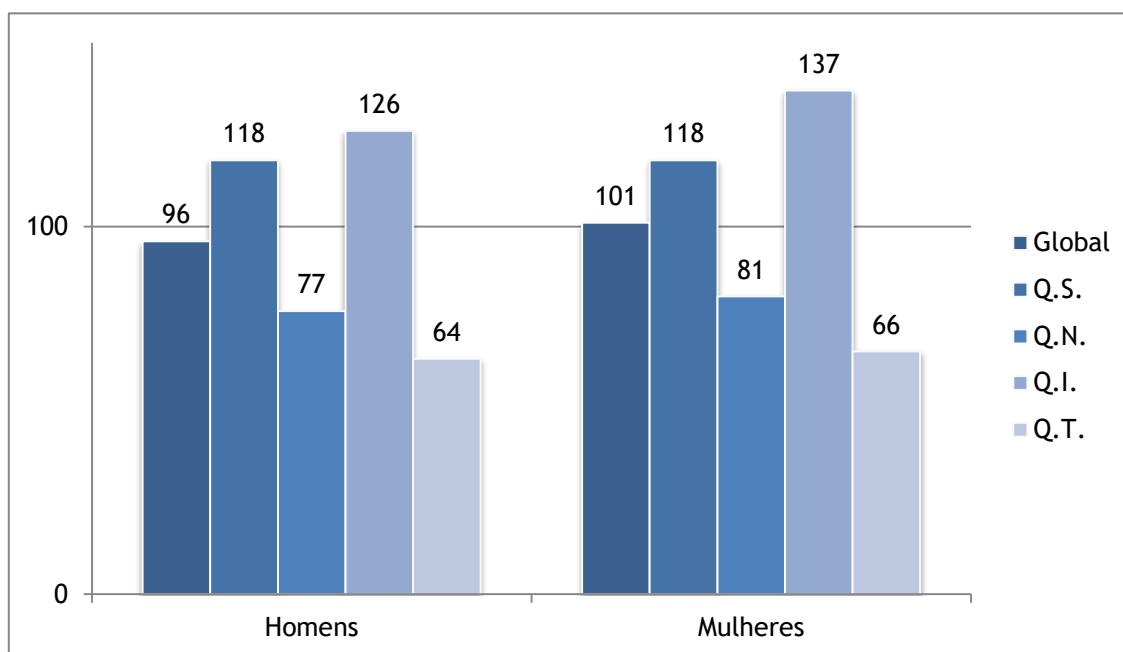


Figura 8. Valores médios da espessura do RNFL peripapilar estratificada por género no grupo com DM sem RD.

Na amostra total (n=99), foi encontrada uma correlação negativa, de fraca intensidade, entre a espessura do RNFL peripapilar e a idade, em duas zonas analisadas: no global ($r=-0.24$, $\rho=0.02$) e no quadrante inferior ($r=-0.23$, $\rho=0.02$). Ou seja, os resultados do presente estudo sugerem que existe uma tendência para a diminuição da espessura do RNFL peripapilar à medida que a idade do indivíduo aumenta (Tabela 11).

Tabela 11. Correlação da espessura do RNFL peripapilar com a idade na amostra total.

Quadrantes (μm)	N	Valor de Spearman	Valor de ρ
Global	99	-0.24	0.02
Q. Superior	99	-0.18	0.07
Q. Nasal	99	-0.14	0.16
Q. Inferior	99	-0.23	0.02
Q. Temporal	99	-0.002	0.98

No grupo dos indivíduos não diabéticos ($n=45$), também se encontrou uma correlação negativa, de fraca intensidade, entre estas duas variáveis, mais expressiva no quadrante nasal ($r=-0.30$, $\rho=0.04$). Assim, estes resultados sugerem que na população em geral, à medida que a idade do sujeito aumenta a espessura do RNFL peripapilar tende a diminuir (Tabela 12).

Tabela 12. Correlação da espessura do RNFL peripapilar com a idade, por grupo de controlo e grupo com DM sem RD.

Quadrantes (μm)	Grupo Controlo ($n=45$)		Grupo com DM sem RD ($n=54$)	
	Valor de Spearman	Valor de ρ		Valor de ρ
Global	-0.26	0.08	$r=-0.21$	0.13
Q. Superior	-0.15	0.34	$r=-0.18$	0.20
Q. Nasal	-0.30	0.04	$r=-0.09$	0.54
Q. Inferior	-0.22	0.15	$r_s=-0.25$	0.07
Q. Temporal	-0.06	0.70	$r_s=-0.03$	0.81

No grupo dos indivíduos com DM ($n=54$), verificou-se uma correlação positiva, também de fraca intensidade, entre a espessura do RNFL e os níveis de HbA_{1c} no quadrante superior ($r=0.30$, $\rho=0.03$). Ou seja, ao aumento dos níveis de HbA_{1c} , poderá estar associado um aumento da espessura do RNFL neste quadrante (Tabela 13).

Tabela 13. Correlação da espessura do RNFL peripapilar com os níveis de HbA_{1c} .

Quadrantes (μm)	N		Valor de ρ
Global	54	$r=0.09$	0.51
Q. Superior	54	$r=0.30$	0.03
Q. Nasal	54	$r=0.00$	0.99
Q. Inferior	54	$r_s=0.02$	0.89
Q. Temporal	54	$r_s=-0.06$	0.69

3.4. SENSIBILIDADE AO CONTRASTE

Na análise da SC entre os dois grupos de indivíduos não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (Mann-Whitney: $\rho = 0.14$) (Tabela 14).

Tabela 14. Sensibilidade ao contraste no grupo de controlo e no grupo com DM sem RD (média).

	Grupo Controlo (n=45) (45%)	Grupo DM sem RD (n=54) (55%)	Valor de ρ
Sensibilidade ao Contraste (logSC)	1,87 ± 0,17	1,91 ± 0,12	0.14

Nos indivíduos com DM foi observada uma diminuição dos valores da SC, segundo o tempo de diagnóstico da DM, no entanto estas diferenças não são estatisticamente significativas (Mann-Whitney: $\rho = 0.38$) (Tabela 15).

Tabela 15. Sensibilidade ao contraste estratificada por tempo de diagnóstico da DM (média).

	Grupo com DM sem RD		Valor de ρ
	[0-9] anos (n=28) (52%)	[10-20] anos (n=26) (48%)	
Sensibilidade ao Contraste (logSC)	1,90 ± 0,14	1,87 ± 0,16	0.38

Nos dois grupos de indivíduos, saudáveis e diabéticos, segundo o género, também não foram observadas diferenças significativas nos valores da SC (Mann-Whitney: $\rho = 0.08$ e $\rho = 0.94$) (Tabela 16).

Tabela 16. Sensibilidade ao contraste estratificada por grupo de controlo, grupo com DM sem RD e por género (média).

	Grupo Controlo (n=44)		Valor de ρ	Grupo com DM sem RD (n=45)		Valor de ρ
	Homens (n=16) (36%)	Mulheres (n=29) (64%)		Homens (n=27) (50%)	Mulheres (n=27) (50%)	
Sensibilidade ao Contraste (logSC)	1,95	1,89 ± 0,13	0.08	1,86 ± 0,18	1,87 ± 0,16	0.94

Na amostra total (n=99), foi encontrada uma correlação negativa fraca ($r=-0.27$, $\rho=0.007$) entre a SC e a idade. Ou seja, poderá existir uma diminuição dos valores da SC há medida que a idade do individuo aumenta (Tabela 17).

Tabela 17. Correlação da sensibilidade ao contraste com a idade na amostra total.

	N	Valor de Spearman	Valor de ρ
Sensibilidade ao Contraste (logSC)	99	-0.27	0.007

No grupo dos indivíduos não diabéticos (n=45), foi encontrada uma correlação negativa também de fraca intensidade entre estas duas variáveis ($r=-0.30$, $\rho=0.04$). No entanto, entre os indivíduos diabéticos a mesma correlação não foi estabelecida. Assim, estes dados sugerem que à medida que a idade do indivíduo não diabético aumenta os valores da SC têm tendência a diminuir, mas quando o indivíduo é diabético esta relação não é afetada (Tabela 18).

Tabela 18. Correlação da sensibilidade ao contraste com a idade, por grupo de controlo e grupo com DM sem RD.

	Grupo Controlo (n=45)		Grupo com DM sem RD (n=54)	
	Valor de Spearman	Valor de ρ	Valor de Pearson	Valor de ρ
Sensibilidade ao Contraste (logSC)	-0.30	0.04	-0.20	0.16

Por fim, entre os indivíduos com DM (n=54), não foi observada uma associação significativa entre os valores da SC e os níveis de HbA_{1c} ($r=0.18$, $\rho=0.21$) (Tabela 19).

Tabela 19. Correlação da sensibilidade ao contraste com os níveis de HbA_{1c}.

	N	Valor de Spearman	Valor de ρ
Sensibilidade ao Contraste (logSC)	54	-0,18	0.21

3.5. ANÁLISE ESTRUTURAL VS ANÁLISE FUNCIONAL

Ao fazer o estudo estrutural e funcional da amostra total deste trabalho (grupo controlo e grupo DM) foi feita uma correlação entre as variáveis: espessura retiniana macular e SC. É de notar que não foi encontrada uma correlação, na zona da CSF, entre estas duas variáveis ($r_s=0.20$, $\rho=0.04$). No entanto, existe uma correlação positiva de fraca intensidade na zona da parafóvea ($r_s=0.22$, $\rho=0.03$) e na zona da perifóvea ($r_s=0.20$, $\rho=0.04$) (Tabela 20).

Tabela 20. Correlação da sensibilidade ao contraste com a espessura retiniana macular na amostra total.

		CSF	PARAFOVEA	PERIFOVEA
SC	R_s	0.11	0.22	0.20
	Valor de ρ	0.27	0.03	0.04

Assim, ao estratificar a amostra por grupos verifica-se a mesma correlação positiva e fraca no grupo de indivíduos com DM na zona da parafóvea ($r_s=0.27$, $\rho=0.04$) e na zona da perifóvea ($r_s=0.28$, $\rho=0.04$) (Tabela 21).

Tabela 21. Correlação da sensibilidade ao contraste com a espessura retiniana macular estratificada por grupo de controlo e grupo com DM sem RD.

		Grupo Controlo (n=45)			Grupo com DM sem RD (n=54)		
		CSF	PARAF.	PERIF.	CSF	PARAF.	PERIF.
SC	R_s	0.04	0.15	0.12	0.16	0.27	0.28
	Valor de ρ	0.80	0.33	0.43	0.24	0.04	0.04

Uma vez que foi observada uma correlação positiva de fraca intensidade entre estas duas variáveis no grupo dos indivíduos diabéticos, procurou-se averiguar se o tempo de diagnóstico tem alguma influência nesta associação. Para tal, foi feita uma estratificação deste grupo por tempo de diagnóstico da DM e foi encontrada uma correlação positiva fraca na zona da parafóvea, apenas no grupo dos indivíduos diabéticos com diagnóstico da DM há mais de 10 anos ($r_s=0.29$, $\rho=0.01$) (Tabela 22).

Tabela 22. Correlação da sensibilidade ao contraste com a espessura retiniana macular estratificada por tempo de diagnóstico da DM.

		[0-9] anos (n=28) (52%)			[10-20] anos (n=26) (48%)		
		CSF	PARAF.	PERIF.	CSF	PARAF.	PERIF.
SC	R _s	0.03	0.07	0.26	0.15	0.29	0.20
	Valor de p	0.87	0.73	0.18	0.21	0.01	0.09

Capítulo 4

4. DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi explorar a existência ou não de possíveis alterações ao nível da espessura retiniana macular e da espessura do RNFL peripapilar mediante métodos de avaliação objectiva de quantificação da espessura retiniana como o OCT. Foi também feita uma avaliação sobre a SC e posteriormente feita uma correlação deste parâmetro com a espessura da retina.

Ao nível da espessura retiniana macular não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos estudados, mas foi encontrado que o género masculino apresenta uma maior espessura retiniana central em relação ao género feminino. Tal resultado vai de encontro com o trabalho de outros autores. (4-6)(32) No entanto, ainda não foram encontradas explicações para este facto. (6) Estes resultados podem indicar que no género feminino as primeiras alterações, ao nível da espessura retiniana, podem vir a desenvolver-se mais cedo que no género masculino. (4)

Na amostra total foi evidente uma correlação negativa de fraca intensidade entre a espessura da retina e a idade dos indivíduos na zona da perifóvea, correlação também encontrada no grupo dos indivíduos diabéticos para a espessura retiniana mas na zona da parafóvea e da perifóvea. Ou seja, à medida que a idade do indivíduo aumenta a espessura retiniana nestas zonas tem tendência a diminuir. Este achado foi igualmente reportado por outros autores. (37)

No que concerne à espessura do RNFL peripapilar foi observado que no grupo dos indivíduos diabéticos, o género masculino apresentava uma menor espessura desta camada retiniana que o género feminino em todos os quadrantes analisados, no entanto, apenas foi estatisticamente significativa no quadrante inferior. Outros autores também encontraram o mesmo resultado para o mesmo quadrante e obtiveram a mesma correlação que o presente estudo ($p=0.02$), porém o seu grupo analisado já apresentava os primeiros sinais de RD. Os mesmos autores comentam que o impacto da DM, na espessura do RNFL peripapilar nos homens, pode assim ser mais sensível e o seu desenvolvimento poderá ser mais rápido que nas mulheres. (4) Esta comparação poderá indicar que temos presente um sinal precoce da RD.

Os achados deste trabalho também indicam que a espessura do RNFL peripapilar diminui com a duração da DM, no entanto as diferenças entre os indivíduos com diagnóstico inferior a 10 anos, não são estatisticamente significativas, em relação aos indivíduos com diagnóstico há

mais de 10 anos. Autores referem que em indivíduos com DM tipo 2 o metabolismo da glicose pode estar alterado muito antes de ser feito algum diagnóstico, logo a duração da doença pode ser incerta. Perante esta realidade, a avaliação de uma possível correlação entre a diminuição da espessura das camadas da retina e a duração da doença será pouco precisa. (12)

Mediante a correlação entre a espessura retiniana na região papilar e a idade, na amostra total, foi observada uma correlação negativa de fraca intensidade, tanto na espessura global como no quadrante inferior. Igualmente no grupo dos indivíduos saudáveis, foi encontrada uma correlação negativa fraca entre estas duas variáveis, mas no quadrante nasal. Assim, à medida que a idade do indivíduo aumenta parece existir uma tendência para a diminuição da espessura do RNFL peripapilar, em especial no quadrante nasal. Vários autores reportaram o mesmo achado, em que a espessura do RNFL peripapilar tem tendência para diminuir com o aumento da idade dos indivíduos saudáveis. (37)

São vários os autores que reportam haver uma correlação negativa entre a espessura do RNFL peripapilar e os níveis de HbA_{1c}. (38) Curiosamente, no presente trabalho foi encontrada uma correlação positiva, mas também fraca, entre a espessura do RNFL peripapilar e os níveis de HbA_{1c} no quadrante superior. Ou seja, à medida que os níveis de HbA_{1c} aumentam, a espessura do RNFL peripapilar tem igualmente tendência a aumentar. A presente autora não encontra uma justificação para este achado, sendo por isso aconselhável posteriores investigações nesta temática.

Em relação à SC são vários os estudos que reportam haver uma diminuição desta função visual em indivíduos diabéticos. (14) Neste trabalho, os valores da SC diminuíram segundo o tempo de diagnóstico da DM e mediante a estratificação por género, no entanto as diferenças não foram estatisticamente significativas. (39)

Foi encontrada uma correlação negativa mas fraca, entre a SC e a idade dos indivíduos, tanto na amostra total como no grupo de indivíduos saudáveis, o que sugere que à medida que a idade dos indivíduos aumenta os valores da SC têm tendência a diminuir. Este achado vai de acordo com outros autores. (40)

Que seja do conhecimento da autora, são poucas as investigações que tentam estudar a relação entre uma disfunção visual com as alterações na espessura retiniana, sendo que as que existem, não se encontram na temática da DM. (41,42)

Neste trabalho, foi encontrada uma correlação positiva, porém fraca, entre a SC e a espessura retiniana macular, na amostra total, tanto na zona da parafóvea ($r_s=0.22$, $\rho=0.03$) como na zona da perifóvea ($r_s=0.20$, $\rho=0.04$) e no grupo dos indivíduos diabéticos também na

zona da parafóvea ($r_s=0.27$, $\rho=0.04$) e na zona da perifóvea ($r_s=0.28$, $\rho=0.04$). Assim, à medida que a espessura retiniana diminui parece existir igualmente uma diminuição dos valores da SC. Foi também possível verificar que os indivíduos que têm um tempo de diagnóstico da DM há mais de 10 anos apresentavam uma correlação positiva de fraca intensidade entre estas duas variáveis na zona da parafóvea ($r_s=0.29$, $\rho=0.01$).

Capítulo 5

5. CONCLUSÃO

Atualmente são poucos os estudos que utilizam o aparelho OCT Spectralis, assim esta investigação contribuiu para o aumento de informação relativamente à quantificação da espessura retiniana macular e da espessura do RNFL peripapilar, fornecidos por este instrumento, em indivíduos com e sem diagnóstico de DM. Este estudo permitiu também um aumento de conhecimento em relação à SC nestes dois grupos.

Tendo sido observadas diferenças estatisticamente significativas ao nível da estrutura da retina em função do género e da idade dos indivíduos é de ponderar mais investigações futuras focadas na quantificação destas variáveis mediante estes pressupostos.

Ao correlacionar estrutura e função visual foi possível verificar a existência de uma associação entre a espessura retiniana macular e a SC, conhecendo assim o impacto destas variáveis entre si.

Em suma, os objetivos propostos foram, em grande parte, alcançados. Com o presente trabalho foi possível quantificar objetivamente a espessura retiniana macular e a espessura do RNFL peripapilar e os valores da SC em indivíduos saudáveis e em indivíduos com diagnóstico de DM e sem sinais da RD.

Espera-se assim que os resultados deste estudo apresentem bases de referência para posteriores investigações científicas nesta temática, nomeadamente na área da terapia neuroprotetora.

6. BIBLIOGRAFIA

1. The Royal College of Ophthalmologists. Diabetic Retinopathy Guidelines. 2012;
2. Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E, Masis M. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013;4(6):290-4.
3. Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, Wakitani Y, Takahashi C, Uji Y. Detection of early diabetic change with optical coherence tomography in type 2 diabetes mellitus patients without retinopathy. *Ophthalmologica*. 2005;219(6):379-85.
4. Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye*. Nature Publishing Group; 2009;23(4):884-9.
5. Bressler NM, Edwards AR, Antoszyk AN, Beck RW, Browning DJ, Ciardella AP, et al. Retinal thickness on Stratus optical coherence tomography in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(5):894-901.
6. Browning DJ, Fraser CM, Clark S. The relationship of macular thickness to clinically graded diabetic retinopathy severity in eyes without clinically detected diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115(3):533-9.
7. Cho HY, Lee DH, Chung SE, Kang SW. Diabetic retinopathy and peripapillary retinal thickness. *Korean J Ophthalmol*. 2010;24(1):16-22.
8. Kern TS, Barber AJ. Retinal ganglion cells in diabetes. *J Physiol*. 2008;586(18):4401-8.
9. van Dijk HW, Kok PHB, Garvin M, Sonka M, Devries JH, Michels RPJ, et al. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3404-9.
10. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, et al. Diabetic Retinopathy: Seeing Beyond Glucose-Induced Microvascular Disease. *Diabetes*. 2006;55(9):2401-11.
11. Lopes de Faria J, Russ H, Costa V. Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:725-9.
12. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PHB, Stehouwer M, Garvin MK, Sonka M, et al. Early Neurodegeneration in the Retina of Type 2 Diabetic Patients. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2012;53(6):2715-9.
13. Harris A, Arend O, Danis RP, Evans D, Wolf S, Martin BJ. Hyperoxia improves contrast sensitivity in early diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:209-13.
14. Stavrou EP, Wood JM. Letter contrast sensitivity changes in early diabetic retinopathy. *Clin Exp Optom*. 2003;86(3):152-6.
15. Andrade LCO, Souza GS, Lacerda EMCB, Nazima MT, Rodrigues AR, Otero LM, et al. Influence of retinopathy on the achromatic and chromatic vision of patients with type 2 diabetes. *BMC Ophthalmol*. 2014;14(1):104.
16. Sukha AY, Rubin A. High, medium, and low contrast visual acuities in diabetic retinal disease. *Optom Vis Sci*. 2009;86(9):1086-95.

17. Seeley RR, Stephens TD TP. Anatomia & Fisiologia. 6th ed. McGraw-Hill; 2007.
18. Quillen DA BB, editor. Clinical Retina. United States of America: AMA Press; 2002.
19. Cell Layers [Internet]. [citado em Fevereiro de 2016]. Obtido de: <http://www.retinareference.com/anatomy/>.
20. Belfiore F MC, editor. New concepts in diabetes and its treatment. Basel: Karger; 2000.
21. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números 2014 - relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. 2014.
22. World Health Organization. Global Report on Diabetes. 2016.
23. Cheung CY, Ikram MK, Klein R WT. The clinical implications of recent studies on the structure and function of the retinal microvasculature in diabetes. *Diabetologia*. 2015;58:871-85.
24. Lang GE, editor. Diabetic Retinopathy. Basel: Karger; 2007.
25. Taylor R. Handbook of retinal thickness in diabetes. England: Wiley; 2006.
26. Oftalmologia SP De. Retinopatia diabética guidelines. GER Port. 2009;
27. Clinically Significant Macular Edema. [Internet]. 2013. [citado em Fevereiro de 2016]. Obtido de: <https://eyesoncambodia.wordpress.com/2013/07/22/90-for-90-clinically-significant-macular-edema-6/>
28. International council of Ophthalmology. ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. [Internet] 2014. [citado em Fevereiro de 2016]. Obtido de: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf>
29. Sisson CP, Farnand S FM. Analysis of Color Consistency in Retinal Fundus Photography: Application of Color Management and Development of an Eye Model Standard. *Soc Imaging Sci Technol* [Internet]. 2014;1-2. [citado em Fevereiro de 2016]. Obtido de: <http://www.hindawi.com/journals/acp/2014/398462/>
30. Stuchi JA, Vieira MAC. Non-Uniform Illumination Correction in Non- Mydriatic Digital Fundus Camera. São Paulo. 2013.
31. Balasubramanian M, Bowd C, Vizzeri G, Weinreb RN ZL. Effect of image quality on tissue thickness measurements obtained with spectral-domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 2009;17(5):4019-39.
32. Chalam K V, Bressler SB, Edwards AR, Berger BB, Bressler NM, Glassman AR, et al. Retinal thickness in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy: Heidelberg Spectralis optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(13):8154-61.
33. Lima VC, Rodrigues EB, Nunes RP, Sallum JF, Farah ME MC. Simultaneous confocal scanning laser ophthalmoscopy combined with high-resolution spectral-domain optical coherence tomography: a review. *J Ophthalmol* [Internet]. 2011;1-6. [citado em Abril de 2016]. Obtido de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3206361&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

34. López A Y. Importancia de la valoración de sensibilidad al contraste en la práctica optométrica. *Cienc y Tecnol para la Salud Vis y Ocul.* 2009;7(2):99-114.
35. Pelli DG, Robson JG, Wilkins AJ. the Design of a New Letter Chart for Measuring Contrast Sensitivity. *Clin Vis Sci.* 1988;2(3):187-99.
36. Ostadimoghaddam H, Fotouhi A, Hashemi H, Yekta AA, Heravian J, Abdolahinia T, et al. Normal Range of Cambridge Low Contrast Test; a Population Based Study. *J ophthalmic Vis Res.* 2014;9(1):65-70.
37. Alamouti B, Funk J. Retinal thickness decreases with age: an OCT study. *Br J Ophthalmol.* 2003;(87):899-901.
38. Srivastav K, Saxena S, Ruia S, Mahdi AA, Khanna V. Correlation of Retinal Nerve Fibre Layer Thinning and Central Subfield Thickness with Type 2 Diabetic Retinopathy on Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Open Sci J Clin Med.* 2015;3(6):194-8.
39. Audo I, Aout M, Erginay A, Gargasson L, Mohand-saïd S, Meas T, et al. Evaluation of Retinal Function and Flicker Light-Induced Retinal Vascular Response in Normotensive Patients with Diabetes without Retinopathy. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2011;52:2861-7.
40. Michela M, Viva D, Agostini R. Visual Spatial Integration in the Elderly. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2007;48(6):2940-6.
41. Satue M, Rodrigo MJ, Otin S, Bambo MP, Fuertes I, Ara JR, et al. Relationship between Visual Dysfunction and Retinal Changes in Patients with Multiple Sclerosis. *PLoS One.* 2016;11(6):1-14.
42. Azevedo M, Moura G, Camilo E, Muccioli C, Faria e Arantes T. Visual function and macular architecture in patients with inactive zone 2 and 3 toxoplasmic retinochoroiditis. *Arq Bras Oftalmol.* 2015;78(5):273-7.

Apêndice A

Anexos

A.1 Protocolo Acuidade Visual

Protocolo Acuidade Visual | 1

Equipamento:

- Foróptero ou óculos de prova e caixa de prova
- Projetor de optótipos de Snellen (escala decimal) para 4 metros

Procedimento:

1. Partir da compensação habitual do sujeito ou do resultado do autorefratometro;
2. Medir a acuidade visual (AV) mono e binocular;
 - a) Caso a AV do olho direito (OD) ou olho esquerdo (OE) seja inferior a 1.0 (escala decimal) realizar exame subjetivo;
3. Miopizar com lente de +1.00D;
4. Realizar a decodificação até máxima AV;
5. Realizar o círculo horário de Parent:
 - a) Caso já exista cilindro este teste não se realiza;
6. Realizar cilindros cruzados de Jackson;
7. Realizar o teste bicromático.

A.2 Protocolo OCT

Equipamento:

- Spectralis HRA2-OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Germany)
(versão 1.9.10.0) (software versão 6.0)

Procedimento:

1. Realização em ambiente escotópico e sem dilatação pupilar
2. Posicionar corretamente o sujeito
3. Selecionar a aplicação “Retina”
 - a. Selecionar o pre-set “Fast”
4. Selecionar a aplicação “Glaucoma”
 - a. Selecionar o pre-set “RNFL”

Parâmetros avaliados:

1. Espessura retiniana macular
 - a. Análise do mapa que apresenta os 9 subcampos definidos pelo grupo ETDRS (CSF, SIM, NIM, IIM, TIM, SOM, NOM, IOM, TOM); e a espessura do ponto central (CPT).

A espessura retiniana na zona macular (CSF), a zona parafoveal e a zona perifoveal serão registados em micrómetros (μm).

2. Espessura da RNFL peripapilar
 - a. Análise de duas grelhas:
 - i. Valores da espessura em quatro quadrantes: superior (S), nasal (N), inferior (I) e temporal (T);
 - ii. Valores da espessura em seis sectores: superonasal (NS), nasal (N), inferonasal (NI), inferotemporal (TI), temporal (T) e superotemporal (TS); e a espessura média (G).

A espessura da RNFL peripapilar nos quatro quadrantes e seis sectores, e a G serão registadas em micrómetros (μm).

A.3 Protocolo Sensibilidade ao Contraste

Protocolo Sensibilidade ao Contraste | 1

Equipamento:

- Cartas de Pelli-Robson (Haag-streit UK, Essex, UK)
- Lente +0.75D
- Ocluser

Procedimento:

1. Realizar à distância recomendada de 1 metro
2. Realizar com a melhor correção refrativa de longe e adicionar lente +0.75D
3. Pedir ao sujeito que comece a ler cada letra da carta, começando pelas letras no canto superior esquerdo e continuar a ler horizontalmente a mesma linha
4. Deve-se permitir alguns segundos para as letras tênues aparecerem
5. O teste termina quando 2 letras (2 em 3) são nomeadas incorretamente

Registo:

- Sublinhar ou colocar um círculo em cada letra lida corretamente e riscar as que são lidas incorretamente
- Atribuir o valor de 0.05 log SC por cada letra correta

Nota:

O indivíduo deve ser testado três vezes: Olho direito, olho esquerdo e com ambos os olhos abertos.

A.4 Consentimento Informado



UNIVERSIDADE da
BEIRA INTERIOR



Faculdade de Ciências da Saúde

CARTA EXPLICATIVA AO PARTICIPANTE DO ESTUDO

“Análise Estrutural e Funcional da Retina em Indivíduos com Diabetes Mellitus”

Exmo Sr(a), vimos por este meio solicitar a sua participação num projeto de investigação, envolvendo a avaliação da acuidade visual para a visão de longe, a análise da estrutura da retina bem como avaliar a percepção das formas e detalhes em diferentes níveis de contraste (sensibilidade ao contraste). Este estudo tem como objetivo verificar se existe alguma correlação entre as alterações nas camadas da retina e a sensibilidade ao contraste.

Neste estudo serão feitos vários exames, nomeadamente a medição da acuidade visual, da sensibilidade ao contraste, avaliação dos meios oculares por biomicroscopia, retinografia, tomografia de coerência óptica (OCT) e medição da pressão intraocular. Informamos V.Exa, que os testes a realizar são indolores, não invasivos e sem complicações, com uma duração de aproximadamente 40 minutos.

Qualquer informação que seja recolhida é estritamente confidencial. O seu nome não será revelado nos relatórios do estudo e a sua identidade não será comunicada a terceiros. Os dados obtidos na pesquisa poderão ser utilizados para futuras publicações, respeitando-se a sua confidencialidade. No final da sua participação ser-lhe-á dado um relatório sobre a sua visão mediante os exames efetuados nesta investigação.

Agradecemos a sua participação neste estudo e informamos que poderá desistir do mesmo a qualquer momento sem que hajam quaisquer repercussões. Os testes serão efetuados pela Licenciada em Ortóptica e atual aluna do Mestrado em Optometria em Ciências da Visão, Dr^a Paula Silva. Em caso de dúvidas, contatar a responsável do estudo, através do email paula_s_silva@hotmail.com.

A Responsável do Projeto:

CONSENTIMENTO LIVRE E INFORMADO

Eu, _____, consinto em participar num estudo sobre as alterações nas camadas da retina e a sensibilidade ao contraste. Foi-me explicado o objetivo experimental do protocolo e igualmente informado que poderei interromper a participação na investigação sempre que for esta a minha decisão, sem que daí resulte alguma repercussão. Finalmente foi-me explicado o procedimento dos exames.

_____, ____ de _____ de 20__

Assinatura

A.5 Folha de Registo

CONTROLO ____		CÓDIGO: <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>											
CASO ____		CÓDIGO (UBIMRD): <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>											
UBIMEDICAL													
DADOS PESSOAIS	DN: ___/___/___ SEXO: F M	ESCOLARIDADE: ILETRADO ≤4º ANO ≤9º ANO ≤12º ANO. OUTRA: _____	DATA: ___/___/___ (UBIMED)										
	IDADE: _____		DATA: ___/___/___ (UBI)										
DIABETES: TIPO 1 OU TIPO 2		ÚLTIMA RX: _____	GLICÉMIA: ____ ANTES/DEPOIS COMER										
COMPRIMIDOS ____ INSULINA ____ QUANTO TEMPO? ____		ÚLTIMA CONSULTA: _____	HBA1C: ____% DATA: ___/___/___										
DIAGNÓSTICO HÁ: ____ anos													
REFRAÇÃO	ABERRÓMETRO	ESF/CIL x EIXO											
	OD												
	OE												
	FOCÓMETRO	ESF/CIL x EIXO (VL)	PRISM A X BASE	TIPO	ADIÇÃO	ESF/CIL x EIXO (VP)							
	OD			__ Progres.									
OE			__ Bifocais										
			2 Óculos										
(ESCALA: LOGMAR)													
AV	RX LONGE	OD	OE	AO	AUTO RX LONGE	OD	OE	AO					
	S/ correc.												
	C/ correc.				C/ correc.								
PIO (mmHg)	HORA	LAMPADA DE FENDA	C/ ALT.	S/ ALT.	RETINOGRAFIA	S/ RD	RDNP L	EM	DISCO OPTICO				
OD		OD			OD								
OE	__:__h	OE			OE								
CENTRO CLINICO E EXPERIMENTAL EM CIENCIAS DA VISÃO													
Refração Habitual	Óculos <input type="checkbox"/>	Progressivos <input type="checkbox"/>	Bifocais <input type="checkbox"/>	2 Óculos <input type="checkbox"/>	(Decimal)	(logMAR)	(Decimal)	(logMAR)					
Longe	OD	Add: _____		AV									
	OE	Add: _____											
Autorefração					Subjetivo Monocular								
OD:					OD:				AV:				
OE:					OE:				AV:				
Retinoscopia					Subjetivo Binocular								
OD:					OD:				AO:				
OE:					OE:				AV:				
PELLI-ROBSON (logSC)					Distância: 1m Lente: +0.75D Luminância: 85 cd/m²								
OD:													
OE:													
OCT	OD <input type="checkbox"/>	OE <input type="checkbox"/>			Qualidade: OD 1 ___ 2 ___ 3 ___ OE 1 ___ 2 ___ 3 ___								
	CSF	SIM	NIM	IIM	TIM	SOM	NOM	IOM	TOM	CPT			
Espes. Mac.	OD												
	OE									V.Total			
Vol. Mac.	OD												
	OE												
	NS	N	NI	TI	T	TS	G	N	I	T			
RNFL	OD												
	OE												
RNFL "ONH-RC"	OD												
	OE												
Observações:													