MARIA FERNANDA ABALEM DE SÁ

Avaliação funcional e estrutural da retina e coroide pela tomografia de coerência óptica em diabéticos com ou sem acometimento renal em tratamento

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Rony Carlos Preti

(Versão Corrigida. Resolução CoPGr 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Abalem de Sá, Maria Fernanda

Avaliação funcional e estrutural da retina e coroide pela tomografia de coerência óptica em diabéticos com ou sem acometimento renal em tratamento / Maria Fernanda Abalem de Sá. -- São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Oftalmologia. Orientador: Rony Carlos Preti.

Descritores: 1.Diabetes mellitus 2.Retinopatia diabética 3.Coroides 4.Tomografia de coerência óptica 5.Glicemia 6.Acuidade visual

USP/FM/DBD-444/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

A meu esposo, **Pedro**, que sempre me apóia e torna possível todas as minhas iniciativas;

A meus pais, **João Carlos** e **Isabel**, os grandes alicerces desta conquista;

A meu irmão, **João Carlos**, pelos momentos compartilhados; e

A meu filho, **Otavio**, que já me mostra que os sonhos são possíveis.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Rony Carlos Preti, pela paciência, confiança e entusiasmo e orientação segura na concretização deste estudo.

Aos colegas, Rafael Garcia e Helen Nazareth Veloso dos Santos, que foram imprescindíveis na coleta de dados.

Aos Dr. Thiran Jayasundera, Jonathan Trobe and David Musch, pela orientação e exemplo de bons princípios na ciência que me ensinaram.

À Sra. Regina Almeida, amiga, pelo apoio aos pós-graduandos.

À Sra. Sandra Macedo, por tantas e tantas vezes em que seu auxílio fez toda a diferença.

À equipe de enfermagem do Ambulatório de Oftalmologia, pelas sextas-feiras ao longo dos últimos anos.

A todos os pacientes que, com sua permissão, viabilizaram a realização desta tese.

Aos Profs. Drs. Mario Luiz Ribeiro Monteiro e Milton Ruiz Alves, pelo trabalho incansável em prol de todos da pós-graduação.

A todos meus mestres da Clínica Oftalmológica, sem os quais nunca teria chegado até aqui.

À CAPES, pela bolsa que auxiliou essa jornada.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua elaboração:

Referências: adaptado do *International Commitee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de Apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos, de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

l ioto d	o obrovioturoo			
	e abreviaturas			
	e tabelas			
	e gráficos			
	e figuras			
	e quadros			
Resum				
Abstra				
1 INTR	RODUÇÃO			
1.1	Objetivos			
2 REVISÃO DA LITERATURA5				
2.1	Epidemiologia do Diabetes Mellitus e da retinopatia di	abética.6		
2.2	Patogênese e classificação da retinopatia diabética	7		
2.3	Exames para propedêutica da RD	9		
2.4	A coroidopatia diabética	11		
2.5	Tratamento da RD e da coroidopatia diabética	14		
3 MÉT	ODOS	17		
3,1	Aprovação do Comitê de Ética	18		
3,2	Tipo de estudo			
3,3	População e amostra			
3,4	Critérios de inclusão			
3,5	Critérios de exclusão	20		
3,6	Procedimentos	20		
•	Análise estatística			
•	ULTADOS			
4.1	Características demográficas e clínicas gerais			
4.2	Características demográficas e clínicas por grupo de			
4.3	Características oculares			
4.4	Influência das variáveis sobre a espessura da coroide			
	CUSSÃO			
6 CONCLUSÕES				
7 ANEXOS				
Ø KEF	EKENUIAS	53		

LISTAS

SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

Anti-VEGF Anticorpo do fator de crescimento endotelial vascular, do

inglês Vascular Endothelial Growth Factor

AV Acuidade visual

AVCC Acuidade visual com correção

DM Diabetes *mellitus*

EC Espessura da coroide

EDI Imagem de profundidade aprimorada, do inglês enhanced

depth imaging

EPR Epitélio pigmentado da retina

et al. e outros

ETDRS Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

GPC Glicemia plasmática capilar
GPJ Glicemia plasmática de jejum
HAS Hipertensão arterial sistêmica

HbA1c Hemoglobina glicosilada
IMC Índice de Massa Corpórea

IRMA Anormalidade microvascular intrarretiniana, do inglês

intraretinal microvascular abnormalities

MDRD Modificação da dieta na doença renal, do inglês

Modification of Diet in Renal Disease

OCT Tomografia de coerência óptica, do inglês optical

coherence tomography

OCT-A Tomografia de coerência óptica angiográfica, do inglês

optical coherence tomography angiography

PAM Pressão arterial média

PFC Panfotocoagulação
PIO Pressão intraocular

RD Retinopatia diabética

RDNP Retinopatia diabética não proliferativa

RDP Retinopatia diabética proliferativa

SD-OCT Tomografia de coerência óptica de domínio espectral, do

inglês spectral domain optical coherence tomography

SS-OCT Tomografia de coerência óptica de varredura, do inglês

swept source optical coherence tomography

TFGe Taxa de filtração glomerular estimada

TABELAS

Tabela 1 -	Características clínicas e demográficas dos grupos controle e de pacientes diabéticos
Tabela 2 -	Características clínicas e demográficas dos pacientes diabéticos, de acordo com o estágio da retinopatia diabética
Tabela 3 -	Características oculares, de acordo com os estágios da RD
Tabela 4 -	Correlações entre a espessura da coroide e características clínicas dos pacientes diabéticos36
Tabela 5 -	Fatores associados à espessura da coroide no modelo de regressão simples
Tabela 6 -	Fatores associados à espessura da coroide em pacientes com e sem diabetes no modelo de regressão simples39

GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Correlação entre a glicemia capilar plasmática e a	
	espessura da coroide nos seis grupos de pacientes com	
	retinopatia38	
FIGURAS		
Eiguro 1	Example de métode pero modide de especure de especido	
rigura i -	Exemplo do método para medida da espessura da coroide	
	subfoveal23	
Figura 2 -	SD-OCT de seis pacientes diabéticos32	
QUADROS		
Ouedre 4	Classificação de Detinopotio Diobético de seculo sera	
Quadro 1 -	Classificação da Retinopatia Diabética, de acordo com o	
	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)9	

RESUMO

Abalem de Sá MF. Avaliação funcional e estrutural da retina e da coroide pela tomografia de coerência óptica em diabéticos com ou sem acometimento renal em tratamento [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUÇÃO: Existe controvérsia em relação à espessura da coroide em pacientes com Diabetes mellitus (DM). Neste estudo, comparou-se a espessura de coroide em pacientes sem diabetes (controle) e diabéticos com e sem presenca de retinopatia diabética (RD) em seus diferentes estágios. Avaliou-se também a correlação da espessura da coroide com variáveis sistêmicas e oculares. MÉTODO: Este estudo transversal incluiu pacientes com e sem diabetes do ambulatório de Oftalmologia. Mediu-se a espessura da coroide por meio da tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT), e foram avaliadas as variáveis sistêmicas como: medida da hemoglobina glicada (HbA1c), glicemia plasmática de jejum (GPJ), glicemia plasmática capilar (GPC), taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), índice de massa corpórea (IMC) e pressão arterial média (PAM). Também foram avaliadas as variáveis oculares como: acuidade visual corrigida (AVCC) e espessura macular pela SD-OCT. RESULTADOS: O estudo incluiu 275 pacientes (275 olhos), dos quais 42 (15,27%) apresentaram-se com diabetes e sem RD, 43 (15,63 %), com RD leve, 46 (16,72 %), com RD moderada, 39 (14,18 %), com RD grave, 24 (8,72 %), com RD proliferativa, 40 (14,54 %), RD proliferativa status pós-panfotocoagulação, e 41 (14,90 %) indivíduos sem diabetes. A coorte diabética consistiu em 234 participantes, dos quais 50,0% eram homens e 85,9% tinham DM tipo 2. Em média, esses pacientes tinham 59,6 (± 13,0) anos e tinham diabetes há 15,9 (±8,68) anos. O grupo controle apresentou a coroide mais espessa (327,09 µm ± 48,77) comparado ao grupo de pacientes diabéticos (280,47 µm ± 83,40) com significância estatística (p<0,001). Houve uma redução progressiva da média da espessura da coroide entre os grupos. O grupo sem RD apresentou a espessura da coroide maior (306,97 μ m ± 77,84), seguido do grupo RDNP leve (301,83 μ m ± 91,33), grupo RDNP moderada (300,36 µm ± 70,36), grupo RDNP grave (283,20 µm \pm 86,80), RDP (250,08 μ m \pm 58,75) e RD pós laser (222,40 μ m \pm 73,15), com significância estatística (p<0,001). As variáveis idade, tempo de duração do DM, estágio da RD, TFGe, IMC, GPC e AVCC foram as únicas que apresentaram uma correlação estatisticamente significativa (P<0,001). Após o ajuste para a idade, apenas a GPC foi a variável que apresentou correlação estatisticamente significante (p<0,001). Em subanálise entre os grupos de pacientes com DM, a influência da GPC sobre a espessura da coroide manteve-se estatisticamente significativa (p<0,001) apenas nos pacientes diabéticos sem RD, RDNP leve, RDNP moderada.CONCLUSÃO: A espessura da coroide reduz à medida que a RD progride e sofre influência da GPC no momento do exame em pacientes com sem RD, RDNP leve, RDNP

moderada. A espessura da coroide deve, portanto, ser ajustada, de acordo com esta variável em pacientes diabéticos.

Descritores: Diabetes *Mellitus*, Retinopatia Diabética, Coroides, Tomografia de Coerência Óptica, Glicemia, Acuidade Visual

ABSTRACT

Abalem de Sá MF. Choroidal and macular evaluation by optical coherence tomography in diabetic patients with or without renal disease [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

BACKGROUND: There is controversy regarding choroidal thickness in patients with diabetes mellitus (DM). In this study, we compared choroidal thickness in patients without diabetes (control) and diabetics with and without diabetic retinopathy (DR) in its different stages. We also evaluated the correlation of choroidal thickness with systemic and ocular variables. METHODS: This cross-sectional study included patients with and without diabetes from the Ophthalmology outpatient clinic. We measured choroidal thickness by spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) and evaluated systemic variables such as glycated hemoglobin (HbA1c) measurement, fasting plasma glucose (FPG), capillary plasma glucose (CPG), estimated glomerular filtration rate (eGTR), body mass index (BMI), and mean arterial pressure (MAP). We also evaluated ocular variables such as corrected visual acuity and macular thickness by SD-OCT. RESULTS: The study included 275 patients (275 eyes), of whom 42 (15.27%) presented with diabetes and no DR; 43 (15.63%) with mild DR; 46 (16.72%), with moderate DR; 39 (14.18%), with severe DR; 24 (8.72%), with proliferative DR; 40 (14.54%), DR proliferative after panphotocoagulation; and 41 (14.90%) individuals without diabetes. The diabetic cohort consisted of 234 participants, of whom 50.0% were men and 85.9% had type 2 diabetes mellitus. On average, these patients were 59.6 (± 13.0) years old and had diabetes for 15.9 years. (± 8.68) years. The control group had the thickest choroid (327.09 µm \pm 48.77) compared to the group of diabetic patients (280.47 μ m \pm 83.40) with statistical significance (p<0,001). There was a progressive reduction in the average choroidal thickness among groups. The group without DR had the largest choroidal thickness (306.97 µm ± 77.84), followed by the mild NPDR group (301.83 μ m ± 91.33), moderate NPDR group (300.36 μ m ± 70.36) , severe NPDR group (283.20 µm ± 86.80), PDR (250.08 µm ± 58.75) and post laser DR (222.40 μ m ± 73.15), with statistical significance (p<0,001). The variables age, duration of DM, DR stage, eGFR, BMI, CPG and visual acuity were the only ones that showed a statistically significant correlation (p<0.001). After adjusting for age, only CPG was the variable that showed a statistically significant correlation (p < 0.001). In subanalysis among the DM patient groups, the influence of CPG on choroidal thickness remained statistically significant (p <0.001) only in the diabetic patients without DR, mild NPDR, moderate NPDR. CONCLUSION: Choroidal thickness decreases as DR progresses and is influenced by CPG at the time of examination in patients with no DR, mild NPDR, moderate NPDR. Choroidal thickness should therefore be adjusted according to this variable in diabetic patients.

Descriptors: Diabetes Mellitus, Diabetic Retinopathy, Choroid, Optical Coherence Tomography, Blood Glucose, Visual Acuity

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética (RD) é uma das principais causas de cegueira no mundo. Além da retina, outra estrutura ocular afetada é a coroide. Quando esta é afetada, desenvolve-se a coroidopatia diabética, caracterizada pela formação de aneurismas e atrofia (1-4).

In vivo, a anatomia da coroide pode ser avaliada pela tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT) com modo *enhanced depth imaging* (EDI) ⁽³⁾. A avaliação relativamente confiável e não invasiva da espessura da coroide por este método permite uma melhor compreensão da fisiolopatologia da coroidopatia diabética ⁽³⁾.

Vários estudos já demonstraram alterações na espessura da coroide em pacientes com diabetes com e sem RD. No entanto, estes resultados são controversos ⁽³⁾. Alguns estudos demonstraram que a coroide encontra-se mais fina em pacientes diabéticos com ou sem RD, bem como há uma tendência ao afinamento progressivo, conforme a progressão da RD ⁽⁵⁻¹⁰⁾, no entanto, outros estudos sugerem que, em vez de afinar, a coroide tende a ser mais espessa nos olhos com RD ⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Não obstante, há também um estudo que não encontrou correlação qualquer entre a espessura da coroide e o estágio da RD ⁽¹⁵⁾. O único consenso encontrado entre os estudos publicados é que a panfotocoagulação da retina leva à redução da espessura da coroide em pacientes diabéticos ^(3, 5, 6, 8, 11, 15, 16).

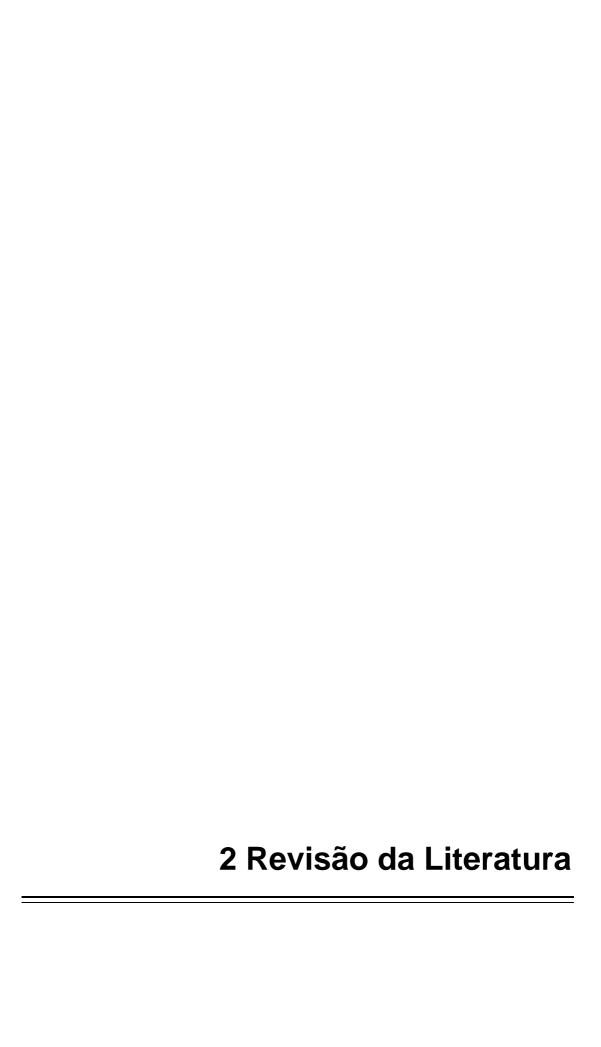
De fato, avaliar a coroide é um desafio, pois existem vários fatores oculares e sistêmicos que influenciam a espessura da coroide, como: variação diurna da coroide (3), idade (4), erro refrativo (17), comprimento axial do globo ocular ⁽¹⁷⁾, pressão intraocular ⁽¹⁸⁾, pressão de perfusão ocular ⁽⁶⁾, ingestão de água após o teste de sobrecarga hídrica (7), injeção intraocular de fator de crescimento endotelial antivascular (anti-VEGF) (8), injeção de esteroide intraocular (9) e fotocoagulação retiniana (10). Outros fatores menos conhecidos são: uso de nicotina (11), cafeína (12), presença de doença autoimune, como a síndrome de Cushing (13, 14), condições que afetam a hemodinâmica (por exemplo, arritmia) (19), pressão arterial, arritmia (15) e hipercolesterolemia (16). Em pacientes com diabetes, particularmente, foram relatados outros fatores que interferem na espessura da coroide, como a doença renal crônica (taxa de filtração glomerular, proteinúria, citocinas, hemodiálise) (20-23) e a hiperglicemia (glicose plasmática de jejum (GPJ) e hemoglobina glicada (HbA1C)) (24, 25). Essa ampla serie de variáveis pode explicar porque vários estudos mostraram resultados controversos relacionados à espessura da coroide em pacientes com diabetes e em diferentes estágios da RD (3, 19). Contudo, seu estudo tem fundamental importância, pois dentre as suas funções, tem-se a de irrigação das camadas externas da retina, como os fotorreceptores (26).

No entanto, a maioria dos estudos é derivada de amostras pequenas e pouco homogêneas. Além disso, a maior parte desses estudos não avaliou a espessura da coroide em pacientes diabéticos com ou sem RD, ajustando-a para possíveis fatores que possam afetá-la. Fundamentalmente, visto que as

alterações causadas na coroide podem ter participação no desenvolvimento da RD, entendê-las pode permitir um diagnóstico precoce e criar a possibilidade de desenvolvimento de novos tratamentos e impedir que a deficiência visual se instale.

1.1 Objetivo

- Avaliar a influência de parâmetros sistêmicos e oculares envolvidos no DM sobre a espessura da coróide em pacientes dos grupos de estudo e controle.
- Avaliar a influência de parâmetros sistêmicos e oculares envolvidos no DM sobre a espessura da coroide em pacientes diabéticos e controle.



2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia do Diabetes Mellitus e da retinopatia diabética

Diabetes *mellitus* (DM) é uma doença metabólica caracterizada por complicações microvasculares decorrentes do estado de hiperglicemia crônica (27, 28). No Brasil, a prevalência de DM varia entre 5,6% e 11,9% (29). Com aumento da obesidade, expectativa de vida e melhora no diagnóstico, estima-se que o número global de pessoas afetadas pela doença atinja 429 milhões em 2030 (30-32). O atraso no diagnóstico e no tratamento do DM expõe o indivíduo ao desenvolvimento de complicações crônicas da doença, contribuindo para a morbidade e mortalidade dos pacientes diabéticos. As complicações microvasculares manifestam-se nos rins, como nefropatia diabética e nos olhos como ceratopatia diabética, coroidopatia e RD.

A RD é uma das complicações microvasculares mais frequentes. Graças à melhora do tratamento da hiperglicemia, pressão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia, a incidência e o risco de progressão da RD vêm reduzindo nos últimos 30 anos (33, 34). No entanto, a RD ainda é uma das causa mais comum de cegueira em pacientes entre 25 e 74 anos (35), sendo responsável por 7,5% das causas de incapacidade de adultos para o trabalho e por 4,58% das deficiências visuais (36). As principais causas de perda visual secundária à RD são o edema macular diabético e a retinopatia diabética proliferativa (RDP) (37). Diversos estudos epidemiológicos demonstraram que

o aumento dos níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c), da pressão arterial e dos níveis séricos de colesterol são os principais fatores de risco para progressão da RD, bem como para o desenvolvimento do edema macular diabético (37-39). Outros fatores como a apneia do sono (40), esteatose hepática (41), aumento dos níveis de homocisteína (42) e fatores genéticos (43) também desempenham um papel na progressão da RD e do edema macular diabético, embora seu risco relativo ainda seja incerto. Apesar da HbA1c ser o fator mais importante para o desenvolvimento e progressão da RD, a HbA1c contribui apenas entre 9% e 11% do risco (44). Portanto, não só a redução da HbA1c, mas o controle metabólico intenso é considerado a medida mais efetiva para o controle da RD (38, 45).

2.2 Patogênese e classificação da retinopatia diabética

Na RD, a hiperglicemia desencadeia uma cascata de eventos de origem vascular, inflamatória e neuronal que leva a danos nos pericitos, células endoteliais vasculares, astrócitos, células de Muller e neurônios, resultando em aumento da permeabilidade vascular, oclusão vascular e angiogênese (46-48). Os eventos de origem vascular são responsáveis por: alteração das *tigh-juntions* e *adherens-junctions*, hipóxia focal, produção de fatores de crescimento (fator de crescimento vascular endotelial e fator de crescimento plaquetário), alteração das proteases (calicreína, bradiquinina, uroquinases), perda do fator derivado do epitélio pigmentar, liberação de óxido nítrico e apoptose de pericitos e células endoteliais vasculares. Os eventos

inflamatórios resultam em alterações da micróglia, leucoestase e produção de citocinas, como fator de necrose tumoral alfa, interleucina 1-beta, 6 e 8. Os eventos neuronais alteram as proteínas sinápticas e levam à apoptose de células amácrinas e ganglionares (46-48).

No fundo de olho, os efeitos da RD são representados por meio de microaneurismas, alterações exsudativas (exsudatos duros e hemorragias) que levam ao edema macular diabético, alterações isquêmicas (manchas algodonosas), anormalidades microvasculares intrarretinianas, dilatação venular (veia em rosário), e alterações proliferativas (neovasos na retina e no nervo óptico) (49,50) (Quadro 1). Essas alterações têm importância, tanto para o prognóstico visual como ao prognóstico sistêmico, em particular, a nefropatia diabética. Uma vez que a retina permite a observação de vasos sanguíneos *in vivo* e de forma não invasiva, diversas modalidades diagnósticas, além do fundo de olho, são usadas tanto para monitoramento do edema macular e alterações proliferativas, como para o monitoramento da doença renal e da HAS.

Quadro 1 - Classificação da Retinopatia Diabética, de acordo com o *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)

Classificação da RD	Achados Fundoscópicos
RDNP Leve	Pelo menos, 1 microaneurisma Sem características das demais classificações
RDNP moderada	Hemorragias e/ou microaneurismas em 1 quadrante Manchas algodonosas, veias em rosário e IRMA Sem características das demais classificações
RDNP grave	Hemorragias e microaneurismas nos quatro quadrantes Veias em rosário em, pelo menos, dois quadrantes IRMA em, pelo menos, um quadrante
RDNP muito grave	Dois ou mais achados de RDNP grave Sem características de RDP precoce e/ou de alto risco
RDP precoce	Neovasos Sem características de RDP de alto risco
RDP de alto risco	Neovaso de disco maior ou igual a 1/3 e a ½ de área de disco Neovaso de disco e hemorragia vítrea ou pré-retinianas Neovaso de retina maior ou igual a ½ área de disco com hemorragia vítrea ou pré-retiniana.

Fonte: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 12: Fundus photography risk factors for progression of diabetic retinopathy. Ophthalmology. 1991; 98: 823-833. (51)

Legendas: RD= retinopatia diabética; RDNP= retinopatia diabética não proliferativa; RDP= retinopatia diabética proliferativa.

2.3 Exames para propedêutica da RD

O diagnóstico da RD pode ser realizado basicamente pela fundoscopia. Para boa realização da fundoscopia, é necessária a dilatação das pupilas, através de agentes como a tropicamida 1%, fenilefrina 2,5% ou ciclopentolato 1%. O exame consiste na observação da retina, através das pupilas, com auxílio de lentes bicôncavas, de variadas magnificações. Além do fundo de olho, características da RD também podem ser melhor estudas através de exames complementares, como angiografia fluoresceínica e o SD-OCT.

A angiografia fluoresceínica permite o estudo da circulação dos vasos da retina e da coroide. Fotografias do fundo do olho são obtidas, após a injeção de um contraste venoso, a fluoresceína sódica a 10% ou 25%. A fluorescência ocorre quando a molécula de fluoresceína é excitada por um determinado comprimento de luz. Após a injeção do contraste, os vasos da retina e da coroide se enchem durante a fase de trânsito, que varia de 10 a 15 segundos. Primeiro, a coroide se enche e observam-se os lóbulos. Em seguida, enchem-se os vasos da retina, começando com enchimento das artérias da retina. A fase arteriovenosa começa com o preenchimento completo das artérias e capilares da retina e termina com o preenchimento laminar das veias da retina. Essa fase, que geralmente ocorre aproximadamente 1 minuto após a injeção do corante, é considerada a fase de pico da fluorescência, onde os detalhes são mais evidentes na fóvea. Nos próximos minutos, o corante recircula, com uma redução da fluorescência.

Na presença de alguma alteração vascular da retina, observa-se extravasamento do contraste, como pode ocorrer na RD. Em pacientes com RD, podem-se observar microaneurismas, que se manifestam como áreas pontuais de hiperfluorescência. Áreas irregulares de hipofluorescência podem significar isquemia de capilares retinianos não perfundidos. O exame também pode mostrar vasos sanguíneos anormais no olho, como a IRMA ou neovascularização da retina em que há quebra da barreira hemato-retiniana, uma vez que são formações vasculares incompetentes. Estes achados se manifestam com extravazamento de fluoresceína. Outro exemplo de extravasamento do contraste é no edema macular diabético (52).

Outra forma de avaliar a RD é através da SD-OCT. A SD-OCT é um método de imagem não invasivo e sem contato que produz imagens transversais com resolução micrométrica de tecido ocular. A SD-OCT é útil para melhor avaliar a presença de edema macular diabético, intergridade de fotorreceptores, bem como outras alterações, como trações vitreomacular e presença de membrana epirretiniana (52).

2.4 A coroidopatia diabética

Além da retina, a coroide também pode ser afetada pelo DM, embora de forma mais discreta. Estudos histopatológicos demonstraram perda da coriocapilar, aumento da tortuosidade vascular, microaneurismas, depósitos drusenóide na membrana de Bruch e neovascularização da coroide ⁽²⁾. Acredita-se que o mecanismo pelo qual a coroide é afetada em pacientes diabéticos está relacionado à inflamação crônica com aumento das moléculas de adesão leucocitárias e polimorfonucleares ^(1, 2).

Clinicamente, a coroide pode ser avaliada pela angiografia com indocianina verde (53), SD-OCT sob o EDI (5, 6, 11, 16, 54), tomografia de coerência óptica *swept source* (SS-OCT) (55, 56) e, mais recentemente, tomografia de coerência óptica angiográfica (OCT-A) (57-59). A angiografia com indocianina verde permite uma análise qualitativa e demonstra áreas de hipocianescência, possivelmente, decorrentes da redução da vascularização (60). A SD-OCT modo EDI e SS-OCT permitem uma análise qualitativa pela avaliação de aspectos morfológicos, como afinamento focal, perda da convexidade,

aumento do calibre vascular, assim como uma análise quantitativa por meio da medida da espessura da coroide (5, 56, 61).

O estudo da coroide é importante pois esta camada vascular apresenta, dentre outras funções, a de nutrir e dar suporte metabólico aos fotorreceptores da retina que são as principais células responsáveis pela visão (62). No entanto, existem limitações ao seu estudo, uma vez que diversos fatores podem influenciar a coroide. Dentre os principais, destacam-se: variação diurna da coroide (3), idade (4), erro refrativo (17), comprimento axial do globo ocular (17), pressão intra-ocular (18), pressão de perfusão ocular (6), ingestão de água após o teste de sobrecarga hídrica (7), injeção intraocular de fator de crescimento endotelial anti-vascular (anti-VEGF) (8), injeção de esteróide intraocular (9) e fotocoagulação retiniana (10). Outros fatores menos conhecidos são: uso de nicotina (11), cafeína (12), presença de doença autoimune, como a síndrome de Cushing (13, 14), condições que afetam a hemodinâmica (por exemplo, arritmia) (19), pressão arterial, arritmia (15) e hipercolesterolemia (16).

Estudos sugerem que a coroide pode estar relacionada ao desenvolvimento e progressão da RD ^(2, 3). Vários estudos mostraram alterações na espessura da coroide em pacientes com diabetes com e sem RD. Mas, ainda há controvérsias sobre o tema. Querques *et al.* e Esmaeelpour *et al.* compararam a espessura da coroide entre pacientes sem RD e com RD em diversos estágios e não encontraram diferenças entre os diferentes estágios de RD ^(6, 9). Vujosevik *et al.* encontraram resultados semelhantes, porém, não verificaram diferença da espessura da coroide entre pacientes

diabéticos sem RD e pacientes saudáveis ⁽¹⁰⁾. Similarmente, Regatieri *et al.* não encontraram diferença entre pacientes normais e pacientes com RDNP; apenas diferença (redução da espessura da coroide) em pacientes com RD pós-panfotocoagulação e com edema macular diabético ⁽⁵⁾. Já Unsal *et al.* ⁽⁷⁾ e Adhi *et al.* ⁽¹⁶⁾ encontraram redução da espessura de coroide em pacientes com RDP comparados a pacientes com RDNP. Apenas Kim *et al.* demonstraram espessamento da coroide em pacientes com RD com aumento da espessura, de acordo com o aumento da gravidade da RD ⁽¹¹⁾.

Acredita-se que a disparidade de resultados seja decorrente de amostras heterogêneas, o que é comum quando se avaliam pacientes diabéticos ⁽³⁾ e também por fatores dinâmicos que afetam a coroide ⁽⁶²⁾. No que diz respeito à patogênese do DM e da RD, fatores como a hiperglicemia ^(25, 63, 64) e a função renal ^(20, 22, 65, 66) estão associadas as alterações na morfologia e espessura da coroide ⁽¹⁹⁾.

Portanto, uma vez que ainda existe controvérsia no assunto e que a coroide possa ser influenciada por diversos fatores sistêmicos, o objetivo deste estudo foi comparar as alterações da coroide entre pacientes saudáveis, pacientes diabéticos sem RD e pacientes diabéticos com RD, assim como avaliar a influência de parâmetros sistêmicos e oculares envolvidos no DM sobre a espessura da coroide.

2.5 Tratamento da RD e da coroidopatia diabética

O tratamento da RD é voltado para o tratamento do edema macular diabético e para as complicações proliferativas (35, 46). Idealmente, a prevenção primária é o tratamento o ideal do edema macular diabético e das complicações proliferativas. O The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (Estudo Epidemiológico de Retinopatia Diabética de Wisconsin) encontrou uma associação direta entre a duração do diabetes e a prevalência de retinopatia tanto em em DM I e DM II. Quase 99% das pessoas com diabetes tipo 1 e 60% das pessoas com diabetes tipo 2 desenvolveram retinopatia após 20 anos de duração da doença (33, 67). Do mesmo modo, o The Diabetes Control and Complications Trial (Estudo sobre Controle e Complicações do Diabetes) estudou 726 participantes com diabetes tipo 1 sem retinopatia e demonstrou que o controle glicêmico intensivo diminuiu o risco de desenvolver retinopatia em 76% em comparação ao controle menos intensivo (45). Em estuo recente, o nosso grupo também demonstrou que o controle glicêmico associado à terapia intravítreas com anti-VEGF promove melhores resultados funcionais no tratamento do edema macular diabético (68).

Quando o edema macular diabético se instala, atualmente há três opções de tratamento: a fotocoagulação a laser, os anti-VEGF intravítreos e os corticoides intravítreos (69). O ETDRS foi o primeiro ensaio clínico prospectivo e randomizado a investigar o uso de fotocoagulação a laser em pacientes com DM e RD, com e sem edema macular diabético (49). A técnica basicamente consiste na fotocoagulação focal de microaneurismas e áreas

de vazamento observadas na angiografia fluoresceínica ⁽⁵⁰⁾. A técnica ainda é usada até hoje, porém o uso de anti-VEGF revolucionou o tratamento do edema macular diabético.

Os anti-VEGF agem primordialmente reduzindo a permeabilidade vascular, através da inibição de VEGF e citocinas. Os agentes anti-VEGF intravítreos atualmente disponíveis são o bevacizumabe (Avastin, Genentech, São Francisco, CA), o ranibizumabe (Lucentis, Genentech, São Francisco, CA) e o aflibercept (Eylea, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY). Por terem uma meia-vida curta, as injeções devem ser repetidas entre 1 e três meses (69), dependendo da drogas e da melhora do edema. Os corticoides intravítreos agem reduzindo a permeabilidade vascular, através da sua ação anti-inflamatória e também anti-angiogênica. Apresentam resultados semelhantes aos anti-VEGF, porém aumentam o risco de desenvolvimento de catarata e aumento da pressão intraocular (69).

As complicações proliferativas podem ser tratadas através de panfotocoagulação da retina (70) e também injeções intravítreas (71). A panfotocoagulação é uma técnica utilizada desde 1985 e funciona através da redução do estímulo de produção de VEGF e outras citocina. No entanto, pode levar à atrofia da retina e da coroide, que se manifesta clinicamente em defeitos de campo visual, redução da sensibilidade ao contraste e neovascularização de coroide (72-75). Mais recentemente, a injeção intravítreas emergiu como uma alternativa à panfotocoagulaçõa. Estudos demonstraram que o tratamento com ranibizumabe resultou em AV que não era inferior ao tratamento com fotocoagulação em 2 anos em olhos com RDP (71).

Apesar da coroidopatia diabética ser causada pelos mesmos fatores que levam à RD, atualmente, ainda não há tratamento específico para ela $^{(1,\,2)}$.

3 Métodos

3 MÉTODOS

3.1 Aprovação do Comitê de Ética

Trata-se de um estudo transversal realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (Parecer nº 707.623; Anexo 1) e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2), estruturado em conformidade à declaração de Helsinki, antes da inclusão na pesquisa.

Esta pesquisa foi fomentada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, protocolo 2014 / 25354-2). A organização financiadora não teve nenhum papel no desenho ou na condução do estudo.

3.2 Tipo de Estudo

Estudo transversal, comparativo e de centro único com duração de 2 anos.

3.3 População e Amostra

Este estudo incluiu 275 pacientes sem diabetes e pacientes previamente diagnosticados com diabetes tipo I e II, acompanhados no setor

de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo ou encaminhados para avaliação fundoscópica de rotina entre janeiro de 2016 e janeiro de 2018.

O tamanho da amostra correspondeu ao número de pacientes agendados durante o período acima mencionado, que foram agendados sequencialmente para 2 dias da semana e foram avaliados por um oftalmologista com experiência em doenças da retina (Maria Fernanda Abalem de Sá).

Foram selecionados 275 pacientes com base nos critérios de inclusão e exclusão abaixo descritos. Foram excluídos 19 pacientes em decorrência da baixa qualidade de imagem ao SD-OCT (três pacientes) e discriminação inadequada da junção esclerocoroidal (16 pacientes).

3.4 Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico clínico de diabetes foram selecionados. O diagnóstico de diabetes foi estabelecido por um endocrinologista ou clínico geral, de acordo com os critérios a seguir: presença de HbA1c> 6,5% ou GPJ ≥ 126 mg/dL ou glicemia plasmática ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) durante o teste oral de tolerância à glicose glicemia aleatória ou ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) em um paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica (27, 76). Apenas pacientes com idade superior a 18 anos foram incluídos.

3.5 Critérios de exclusão

Os seguintes critérios de exclusão foram adotados: presença de erro de refração superior a ± 6,00 dioptrias de equivalente esférico; presença de mais de duas dioptrias de astigmatismo; comprimento axial superior a 26,5 mm; opacidade de meios significativa limitando a realização do SD-OCT; história prévia de qualquer doença da retina, uveíte, glaucoma ou qualquer outra neuropatia óptica; cirurgia intraocular nos últimos 3 meses (incluindo cirurgia de catarata); injeções intravítreas (esteroides e / ou anti-VEGF) nos últimos 3 meses; presença de edema macular diabético; uso de qualquer medicação esteroide; doença autoimune sistêmica e pressão arterial sistólica> 150 mmHg e pressão arterial diastólica > 90 mmHg no momento do exame e mulheres grávidas.

3.6 Procedimentos

Antes da inclusão no estudo, foi realizada uma anamnese completa para garantir que os pacientes estivessem em conformidade com os critérios de inclusão e exclusão descritos acima. Os pacientes foram solicitados a abster-se de produtos contendo álcool, nicotina e cafeína e evitar grandes quantidades de ingestão líquida durante 6 horas antes do exame (77, 78).

Todos os pacientes foram submetidos a um exame ocular completo, incluindo acuidade visual com a melhor correção (AVCC), pressão intraocular, biomicroscopia de segmentos anterior e posterior, fundoscopia indireta,

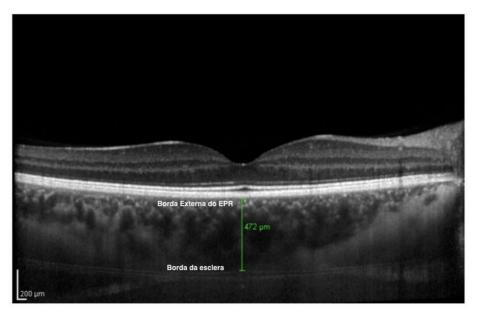
medida de comprimento axial (IOL Master, Carl Zeiss, Jena, Alemanha), e SD-OCT (Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha). A AVCC foi obtida utilizando a tabela do ETDRS, por intermédio da notação decimal. A pressão intraocular foi aferida por meio de tonometria de aplanação de Goldmann, sob anestesia tópica e valores até 21 mmHg foram considerados normais. A oftalmoscopia binocular indireta e a biomicroscopia de segmento posterior foram realizadas sob midríase, com lente de 20 e 66 dioptrias (Volk Lens ®), respectivamente. De acordo com os achados fundoscópicos previamente descritos, os pacientes foram classificados em: sem RD, RD leve, RD moderada, RD grave, RD proliferativa e RD proliferativa pós panfotocoagulação (PFC) (49). Esta classificação baseou-se nos critérios do estudo ETDRS (49). Ainda foi criado um grupo para acomodar pacientes com RD proliferativa pós panfotocoagulação, uma vez que a fotocoagulação é um fator associado à alterações na espessura da coroide (3).

O nervo óptico foi caracterizado glaucomatoso na presença de assimetria da relação escavação/ disco óptico maior que 0,2 entre os olhos; afinamento do anel neurorretiniano com diâmetros da rima neural menor ou igual a 0,1; aumento da escavação (acima de 0,6), "notching", hemorragias do disco óptico, defeito na camada de fibras nervosas peripapilar, de acordo com o critério previamente descrito (79, 80). Além disso, a opacidade de meios foi definida como catarata subcapsular posterior, nuclear e/ou cortical superior ao grau 1, conforme o sistema de classificação de opacidades III. The Lens Opacities Classification System III (81).

As imagens do SD-OCT foram obtidas com um protocolo EDI composto de 49 cortes horizontais e verticais, 20x 20 graus, em modo de alta resolução, rotineiramente entre 13 e 15 horas, evitando as variações diurnas da coroide entre os pacientes. A espessura da coroide foi medida na posição subfoveal. A medida foi obtida perpendicularmente, desde a borda externa hiperrefletiva do epitélio pigmentado da retina (EPR) até a borda hiperrefletiva da esclera, conforme método descrito previamente (5) (Figura 1). Todas as medidas foram realizadas manualmente usando a ferramenta disponível no *Eye Explorer Software* (v. 6.0.9.0; Heidelberg Engineering), com 80% de magnificação. Dois avaliadores com experiência em examinar essa modalidade de imagem (M.F.A e H.S.V.) avaliaram de forma independente as características coroideanas. Um terceiro avaliador (P.C.C) foi consultado quando os dois avaliadores discordaram. Tomogramas com sinal menor que 20 db foram considerados de qualidade insatisfatória para inclusão no estudo.

Para a medida da espessura retiniana macular, foi utilizada a grade do ETDRS disponível no mesmo *software* usado para a obtenção da medida da espessura da coroide. Essa grade é composta por 3 anéis de 1 mm (interno), 3 mm (intermediário) e 6 mm (externo) de diâmetro centralizados na fóvea. A medida obtida dentro do círculo interno de 1 mm foi utilizada.

Apenas um olho, distribuído aleatoriamente, foi incluído, exceto se um olho não atendesse aos critérios de inclusão.



Legenda: EPR= epitélio pigmentado da retina

Figura 1 - Exemplo do método para medida da espessura da coroide subfoveal

Os seguintes dados clínicos foram considerados: idade, sexo, raça, tipo de diabetes, tempo de duração do DM, presença de HAS e dislipidemia por meio de anamnese. Os seguintes parâmetros foram medidos: altura (cm) e peso (kg) para determinação do índice de massa corpórea (IMC); pressão arterial diastólica e sistólica (mmHg) para cálculo da pressão arterial média (PAM), GPJ dos últimos 3 meses; nível plasmático de HbA1c dos últimos 3 meses, expresso com base na escala do *National Glycohemoglobin Standardization Program* (82); creatinina, para o cálculo da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), que foi calculada, de acordo com a equação da *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), com base na idade, sexo, raça e creatinina sérica. A equação representa-se como: TFGe = 186 × Creatinina sérica (mg/dL) -1,154 × idade -0,203 × 1,212 (se o paciente for negro) × 0,742 (se

o paciente for do sexo feminino). A glicemia plasmática capilar (GPC) foi medida alguns minutos antes da realização do exame SD-OCT EDI, utilizando um dispositivo de automonitorização da glicose (Accu-Chek, Aviva).

3.7 Análise estatística

A análise descritiva dos pacientes apresentou-se sob a forma de tabelas os dados, observados, expressos pela frequência (n) e percentual (%) para dados categóricos e média ± DP para dados numéricos.

O teste de Shapiro-Wilk e a análise gráfica foram utilizados para verificar se a distribuição era normal. O teste t independente foi usado para comparar duas variáveis contínuas. A análise de variância (ANOVA) foi usada para comparar entre três ou mais grupos com correções de Bonferroni. O teste de ordem de classificação de Spearman foi utilizado para determinar a relação linear entre as variáveis. Regressão univariada também foi utilizada para avaliar associações entre a espessura da coroide e os parâmetros oculares e sistêmicos. Dado que um grande número de variáveis foi incluído nas análises de correlação e regressão, a significância estatística foi definida como p-valor <0,01 para reduzir a chance de erros do tipo 1.

A análise dos dados foi realizada pelo *software* SPSS Statistics (versão 26,0; SPSS, Inc, Chicago, IL, EUA).

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Características demográficas e clínicas gerais

Este estudo incluiu 275 pacientes, dos quais 234 tinham DM (grupo estudo) e 41 sem DM (grupo controle). Foram excluídos 19 pacientes em decorrência da baixa qualidade de imagem ao SD-OCT (três pacientes) e discriminação inadequada da junção esclerocoroidal (16 pacientes). Não foram incluídos pacientes com edema macular diabético. Do grupo de pacientes diabéticos, 118 (50,42%) pertenciam ao sexo masculino, e com idade média de 59,6 anos (± 13,0). Do grupo controle, 19 pacientes (46,34%) pertenceram ao sexo masculino e tinham idade média de 58,7 anos (± 13,4). As coortes foram pareadas, não havendo diferença estatisticamente significante entre ambos os grupos para idade (p=0,663) e sexo (p=0,735). Estes dados estão representados na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos grupos controle e de pacientes diabéticos

Características	Con	trole	Pacientes	Dyeler	
Características	Média	DP	Média	DP	P valor
Número de Olhos	41		234		
Idade (anos)	58,68	13,39	59,64	13,04	0,663
Homens	19		118		0,735
Duração do DM (anos)	0	0	15,87	8,68	
HbA1c (%)	5,98	0,37	8,12	1,78	p<0,001
IMC (kg/m2)	27,17	3,44	28,05	5,21	0,171
GPC	89,21	12,32	173,99	65,92	p<0,001
GPJ	91,04	5,95	155,68	67,51	p<0,001
TFGe	90,84	22,00	72,84	37,26	p<0,001
PAM	97,34	9,35	101,71	14,35	0,014
Presença de HAS	34		191		1
Presença de dislipidemia	7		29		0,45

Legenda: DM= Diabetes Mellitus; HbA1c= Hemoglobina Glicosilada; IMC= Índice de Massa Córporea; GPC= Glicemia Plasmática Capilar; GPJ= Glicemia Plasmática de Jejum; TFGe= Taxa de Filtração Glomerular Estimada; PAM= Pressão Arterial Média; HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica; DP= Desvio-Padrão.

Como descrito na sessão anterior, os seguintes parâmetros clínicos foram considerados: duração do DM, presença de HAS, presença de dislipidemia, concentração de HbA1c, de GPJ, de GPC, TFGe, IMC e PAM.

Dentre os pacientes diabéticos, 191 (81,62%) e 29 (12,39%) apresentaram HAS e dislipidemia, respectivamente. O IMC dos pacientes deste grupo foi 28,1 (± 5,20) e a pressão arterial média foi 101,7 (± 14,40). Duzentos e um pacientes (85,9%) tinham DM tipo 2. Dentre os pacientes do grupo controle, 34 (82,92%) e sete (17,07%) apresentaram HAS e dislipidemia, respectivamente. O IMC dos pacientes deste grupo foi 27,2 (± 3,40) e a pressão arterial média, 97,3 (± 9,40). Não houve diferença

estatisticamente significante entre ambos os grupos para a presença de HAS (p=1), dislipidemia (p=0,45), IMC (p=0,17) e pressão arterial média (p=0,014). (Tabela 1)

Para os demais parâmetros clínicos (concentração de HbA1c, GPJ, GPC, TFGe), houve diferença estatisticamente significante entre ambos os grupos (p<0,001) para todos os parâmetros. No grupo de pacientes diabéticos, a concentração de HbA1c, GPJ, GPC, TFGe foi 8,13 (\pm 1,78), 155,7 (\pm 67,50), 174,0 (\pm 65,9), 72,8 (\pm 37,3), respectivamente. Já no grupo controle, a concentração de HbA1c, GPJ, GPC, TFGe foi 5,99 (\pm 0,37), 91,0 (\pm 6,0), 89,2 (\pm 12,3), 90,8 (\pm 22,0), respectivamente. Estes dados estão representados na Tabela 1.

4.2 Características demográficas e clínicas por grupo de estudo

O grupo de pacientes diabéticos (n=234) foi subdividido em seis grupos: sem RD, RD leve, RD moderada, RD grave, RD proliferativa e RD proliferativa pós-panfotocoagulação, dos quais 42 (17,94%) apresentaram-se com diabetes e sem RD, 43 (18,37 %), com RD leve, 46 (19,65 %), com RD moderada, 39 (16,66 %), com RD grave, 24 (10,25 %), com RD proliferativa e 40 (17,09 %), com RD proliferativa pós-panfotocoagulação. Destes, 31 (13,24%) eram portadores de DM tipo I. Os grupos foram pareados por idade e sexo, não havendo diferença estatisticamente significante entre os grupos (p=0,181 e p=0,06, respectivamente). Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos para as variáveis presença de HAS (p=0,024), presença de dislipidemia (p=0,229), IMC (p=0,777) e pressão arterial média (p=0,05). Para os demais parâmetros clínicos (concentração de HbA1c, GPJ, GPC, TFGe), houve diferença estatisticamente significante entre os grupos (p<0,001) metros. O grupo com RDP apresentou os níveis mais altos de HbA1c, GPJ, GPC (9,41; 203,20; 207,79, respectivamente) e o a TFGe mais baixa (60,79). As características demográficas e clínicas dos pacientes por subgrupo de estudo estão apresentadas nos dados da Tabela 2.

Resultados 30

Tabela 2 - Características clínicas e demográficas dos pacientes diabéticos, de acordo com o estágio da retinopatia diabética

O-marked attack	Sem	RD	RDNF	leve	RDNP m	RDNP moderada		RDNP grave)P	PF	C	ANOV/A
Características	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	SD	Média	SD	Média	SD	ANOVA
Número de olhos	42		43		46		39		24		40		
Idade (anos)	55,4286	16,54873	60,3953	14,79244	62,6957	10,35561	59,2821	10,66709	57,2917	12,77048	61,55	11,14692	0,181
Tempo de Diabetes (anos)	11,7143	7,74372	16,2791	7,95621	15	7,91061	15	7,52889	18,2708	10,12635	20,225	9,38763	
HbA1c (%)	7,7476	1,61385	7,793	1,28534	7,7913	1,47691	9,1718	2,05092	9,4125	1,86392	7,4775	1,69426	<0,001
IMC (kg/m2)	28,6619	6,68019	27,6867	4,8868	27,7854	4,54751	27,6538	4,42338	27,7271	5,62258	28,7235	5,21794	0,777
GPC	187,6905	69,98937	156,6977	58,86325	168,6522	56,97766	181,0513	65,45346	207,7917	78,79471	157,2	62,41433	<0,001
GPJ	164,8571	77,23533	158,5349	58,51591	131,9348	53,59743	159,5385	57,49592	203,2083	96,98318	138,025	52,00813	<0,001
TFGe	88,4539	43,55418	77,6028	35,42679	70,4907	39,87678	73,3202	31,40225	60,7908	33,50683	60,805	30,96304	<0,001
PAM	96,7381	14,71565	103,1163	13,09608	101,1087	12,57041	102,9915	15,96222	104,3611	19,07699	103,2917	11,66024	0,05
Presença de HAS	15		6		3		9		3		7		0,024
Presença de Dislipidemia	6		3		9		6		4		1		.229

Legenda: RD= retinopatia diabética; RDNP= retinopatia diabética nao proliferativa; RDP= retinopatia diabética proliferativa DM= Diabetes Mellitus; HbA1c= Hemoglobina Glicosilada; IMC= Índice de Massa Córporea; GPC= Glicemia Plasmática Capilar; GPJ= Glicemia Plasmática de Jejum; TFGe= Taxa de Filtração Glomerular Estimada; PAM= Pressão Arterial Média; HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica; DP= Desvio Padrão.

4,3 Características oculares

Neste estudo, foram avaliadas as médias de AVCC, a espessura macular central e a espessura da coroide. O grupo controle apresentou a coroide mais espessa (327,09 μ m \pm 48,77) comparado ao grupo de pacientes diabéticos (280,47 μ m \pm 83,40) com significância estatística (p<0,001). Do mesmo modo, a acuidade visual corrigida dos pacientes do grupo controle foi melhor (0,95 \pm 0,08) que a do grupo de pacientes diabéticos (0,69 \pm 0,30) com significância estatística (p<0,001). No entanto, a espessura macular central não se mostrou estatisticamente significante entre ambos os grupos (p=0,24), sendo 268, 82 μ m \pm 22,10 nos pacientes do grupo controle e 263,50 μ m \pm 27,76 nos pacientes diabéticos.

Esse mesmo padrão repetiu-se na análise entre os grupos de pacientes diabéticos (sem RD, RDNP leve, RDNP moderada, RDNP grave, RDP e RD pós-laser). A melhor acuidade visual foi observada no grupo de pacientes sem RD (0,88 ± 0,21), enquanto a pior foi notada no grupo com RDNP grave (0,50 ± 0,30) com significância estatística (p<0,001). Houve uma redução progressiva da média da espessura da coroide entre os grupos. O grupo sem RD apresentou a espessura da coroide maior (306,97 μm ± 77,84), seguido do grupo RDNP leve (301,83 μm ± 91,33), grupo RDNP moderada (300,36 μm ± 70,36), grupo RDNP grave (283,20 μm ± 86,80), RDP (250,08 μm ± 58,75) e RD pós laser (222,40 μm ± 73,15), com significância estatística (p<0,001). A Figura 2 ilustra a espessura da coroide de seis pacientes nos seis subgrupos de pacientes diabéticos. Já a média da espessura macular

central não diferiu entre os grupos (p=0,7). Estes dados podem ser observados na Tabela 3.

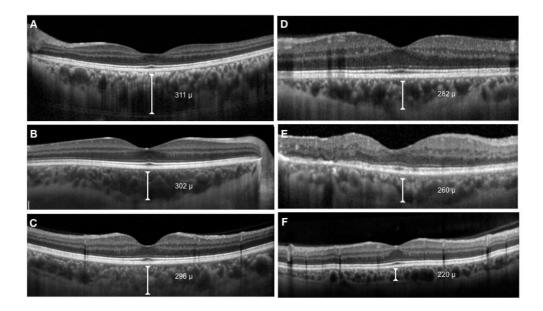


Figura 2 - SD-OCT de seis pacientes diabéticos. A, Paciente com diabetes, porém, sem retinopatia diabética; B, paciente com Retinopatia Diabética Não Proliferativa Leve; C, paciente com Retinopatia Diabética Não Proliferativa moderada; D, paciente com Retinopatia Diabética Não Proliferativa Grave; E, paciente com Retinopatia Diabética Proliferativa e F, paciente com Retinopatia Diabética pós-Fotocoagulação

Quando avaliada a espessura da coroide em relação ao tipo de DM, sexo e raça, a média da espessura da coroide foi menor em pacientes com DM tipo 2 (272,99 µm ± 77,84) comparada à média de sua espessura em pacientes com DM tipo 1 (326,0 µm ± 101,45) com significância estatística (p<0,001). Já quando se considerou a variável sexo, não houve diferença estatisticamente significante (p=0,5) para a média da espessura da coroide entre homens (284,73µm ± 82,89) e mulheres (290,08 µm ± 79,01). Do mesmo

modo, quando se considerou a variável raça, não houve diferença estatisticamente significante (p=0,47) para média da espessura da coroide entre brancos (285,37 μ m± 77,49) e negros (293, 41 μ m± 90,36).

Tabela 3 - Características oculares de acordo com os estágios da retinopatia diabética

	Cont	Controle		DM				DM		DM		Sem	ı DR	RDNP	leve	RDNP m	oderada	RDNP g	rave	RD	P	PF	-C	ANOV
	Média	DP	Média	SD	value	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Médi a	DP	Média	DP	Média	DP	A						
Acuidade visual	0,9659	0,08547	0,6943	0,30827	<0.001	0,8843	0,21171	0,824	0,21626	0,7257	0,29314	0,5	0,3	0,5167	0,35045	0,613	0,29512	<0.001						
Espessura macular	268,8293	22,10984	263,	27,76407	0,245	262,381	19,72859	266,4884	25,36624	262,3261	25,82768	265,4	32,8	263,9167	29,38192	260,725	33,96453	0,796						
Espessura da coroide	327,0976	48,77028	280,4701	83,40584	<0.001	306,9762	77,84271	301,8372	91,33479	300,3696	70,36804	283,2	86,8	250,0833	58,7581	222,4	73,15835	<0.001						

Legenda: RD= retinopatia diabética; RDNP= retinopatia diabética nao proliferativa; RDP= retinopatia diabética proliferativa DM= Diabetes Mellitus; HbA1c= Hemoglobina Glicosilada; IMC= Índice de Massa Córporea; GPC= Glicemia Plasmática Capilar; GPJ= Glicemia Plasmática de Jejum; TFGe= Taxa de Filtração Glomerular Estimada; PAM= Pressão Arterial Média; HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica; DP= Desvio Padrão.

4.4 Influência das variáveis sobre a espessura da coroide

Para avaliar a espessura da coroide, foram consideradas as seguintes variáveis: idade, sexo, raça, tempo de DM, concentrações de HbA1c, GPJ, GPC, TFGe, presença de HAS, presença de dislipidemia, IMC, PAM, estágio da RD e AV.

Inicialmente, foi avaliada a influência de cada variável individualmente sobre a espessura da coroide no grupo de pacientes com diabetes. As variáveis idade, tempo de duração do DM, estágio da RD, TFGe, IMC, GPC e AV foram as únicas que apresentaram uma correlação estatisticamente significativa (P<0,001). A idade, o estágio da RD e a GPC foram as variáveis que apresentaram o maior fator de correlação (rho=-0,347, rho=-0,379 e rho=0,208 respectivamente). A Tabela 4 demonstra estes dados.

Tabela 4 - Correlações entre a espessura da coroide e características clínicas dos pacientes diabéticos

Característica	Espessu	ra da Coroide
Caracteristica	rho	p valor
Idade	-0,347	<0,001
Sexo	-0,023	0,701
Duração do diabetes	-0,23	<0,001
Estágio da RD	-0,379	<0,001
HAS	-0,089	0,14
HbA1c %	-0,005	0,94
IMC (kg/m2)	-0,162	0,007
GPC	0,208	0,001
GPJ	-0,049	0,415
TFGe	0,198	0,001
PAM	-0,133	0,027
AVCC	0,244	<0,001

Teste de correlação de ordem de classificação de Spearman. A correlação é estatisticamente significante, nível P <0,01 (bicaudal) e em negrito. DR, retinopatia diabética; HbA1c, hemoglobina glicosilada; GPC, glicemia plasmática capilar; GPJ, glicose plasmática de jejum; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; PAM, pressão arterial média; AVCC, acuidade visual com correção

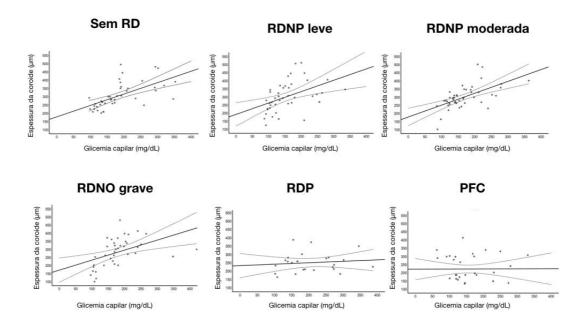
Uma vez que a idade é a variável que mais influencia a espessura da coroide, conforme estudos prévios e, também, neste estudo; em seguida, foi avaliada a influência de cada variável sobre a espessura da coroide no grupo de pacientes diabéticos, ajustando-se para a idade. Após o ajuste para a idade, apenas a GPC foi a variável que apresentou correlação estatisticamente significante (p<0,001) e B=0,336. A Tabela 5 demonstra estes dados. O Gráfico 1 mostra a influência da GPC sobre a espessura da coroide entre os grupos de estudo.

Tabela 5 - Fatores associados à espessura da coroide no modelo de regressão simples

	Controle		Diabetes			
Característica	Estimativa (Variação sobre a EC; 95% IC)	p valor	Estimativa (Variação sobre a EC; 95% IC)	p valor		
Idade*	-0,98 (-2,12-0,16)	0,089	-2,72 (-3,471,98)	<0,001		
Duração do diabetes	-	-	-1,02 (-2,14 - 0,10)	0,074		
IMC	-0,68 (-5,27 - 3,90)	0,765	-0,71 (-2,62 - 1,20)	0,466		
GPC	0,07 (-1,19 - 1,33)	0,908	0,34 (0,19-0,49)	<0,001		
TFGe	0,49 (-0,21 - 1,20)	0,166	0,23 (-0,04 - 0,49)	0,095		
AVCC	62,18 (-120,70 - 245,07)	0,495	24,24 (-8,26 - 56,74)	0,143		

^{*} exceto este modelo de regressão, todos os outros modelos são ajustados para a idade. Outros fatores foram avaliados, embora não significativamente associados à espessura de coroide, que incluíram HbA1c, GPJ e PAM.

IMC, índice de massa corporal; GPC, glicemia capilar; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; AVCC, acuidade visual; com correção; EC, espessura da coroide; IC, intervalo de confiança



RD, retinopatia diabética; RDNP, RD não proliferativo; RDP, RD proliferativa; PFC, panfotocoagulação

 Gráfico 1 - Correlação entre a glicemia capilar plasmática e a espessura da coroide nos seis grupos de pacientes com retinopatia

A influência da GPC sobre a espessura da coroide foi avaliada, posteriormente, dentro de cada grupo de estudo. Observou-se que ela se manteve estatisticamente significativa (p<0,001) apenas nos grupos de pacientes diabéticos sem RD, RDNP leve, RDNP moderada. Os dados da Tabela 6 demonstra a influência das variáveis idade, GPC, tempo de duração do diabetes, IMC, TFGe e acuidade visual sobre a espessura da coroide, em cada grupo de estudo, após o ajuste para variável idade.

Tabela 6 - Fatores associados à espessura da coroide em pacientes com diabetes no modelo de regressão simples

	Sem RD		RDNP leve	е	RDNP moder	ada	RDNP grav	/e	RDP		PFC	
Característica	Estimativa (Variação sobre a EC; 95% IC)	p valor	Estimativa (Variação sobre a EC; 95% IC)	p valor	Estimativa (Variação sobre a EC; 95% IC)	p valor						
Idade *	-2,76 (-3,981,54)	<0,001	-3,85 (-5,372,32)	<0,001	-0,66 (-2,71 - 1,40)	0,523	-4,93 (-7,092,78)	<0,001	-1,20 (-3,17 - 0,76)	0,218	-1,80 (-3,87 - 0,27)	0,087
Duração do diabetes	0,62 (-2,04 - 3,28)	0,639	2,67 (-0,07 - 5,42)	0,056	0,74 (-1,97 - 3,46)	0,585	-0,45 (-3,55 - 2,65)	0,769	0 (-2,56 - 2,55)	0,997	-3,28 (-5,541,03)	0,006
IMC	-3,11 (-6,010,20)	0,037	-1,25 (-5,91 - 3,42)	0,592	2,65 (-2,33 - 7,62)	0,289	-0,73 (-6,43 - 4,96)	0,795	4,46 (0,35 - 8,57)	0,035	-2,54 (-7,89 - 2,81)	0,341
GPC	0,51 (0,24 - 0,78)	<0,001	0,53 (0,18 - 0,89)	0,004	0,74 (0,43 - 1,05)	<0,001	0,37 (0,01 - 0,74)	0,044	0,04 (-0,29 - 0,38)	0,799	-0,06 (-0,44 - 0,33)	0,767
TFGe	0,17 (-0,33 - 0,68)	0,49	-0,15 (-0,82 - 0,51)	0,641	0,28 (-0,26 - 0,82)	0,308	0,16 (-0,59 - 0,91)	0,67	0,19 (-0,58 - 0,96)	0,613	-0,24 (-0,99 - 0,52)	0,533
AVCC	17,67 (-80,97 - 116,31)	0,719	-26,45 (-135,20 - 82,30)	0,626	32,24 (-42,60 - 107,08)	0,39	-50,91 (-131,84 - 30,03)	0,21	-1,02 (-74,60 - 72,57)	0,977	-21,20 (-108,56 - 66,16)	0,626

^{*} exceto este modelo univariável, todos os outros modelos são ajustados para a idade.

RD, retinopatia diabética; RDNP, RD não proliferativo; RDP, RD proliferativa; PFC, panfotocoagulação; IMC, índice de massa corporal; CPC, glicemia capilar; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; VA, acuidade visual; EC espessura da coroide; IC, intervalo de confiança

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Este estudo comparou a espessura da coroide entre pacientes saudáveis, pacientes diabéticos sem RD e diabéticos com RD em diferentes estágios, assim como avaliou a influência de variáveis oculares e sistêmicas sobre a espessura da coroide. Foi observada diferença da espessura da coroide entre os grupos analisados, refletindo-se na redução progressiva da média da espessura da coroide entre os grupos. O grupo sem RD apresentou a espessura de coroide maior, seguido do grupo RDNP leve, grupo RDNP moderada, grupo RDNP grave, RDP e RD pós- laser. Este estudo também demonstrou que a GPC medida no momento do exame exerce influência sobre a espessura da coroide.

Alguns estudos já reportaram redução da espessura da coroide em pacientes com diabetes comparada à espessura de coroide em pacientes sem diabetes. Querques *et al* avaliaram 63 olhos de pacientes diabéticos e demonstraram redução da espessura da coroide em pacientes diabético, sugerindo que a coroidopatia diabética possa anteceder a RD. No entanto, não encontraram diferença da espessura da coroide entre pacientes com diabetes sem RD, RDNP com edema macular e RDNP sem edema macular ⁽⁶⁾. De forma semelhante, Esmaeelpour *et al* compararam a espessura da coroide entre pacientes sem DM e pacientes diabéticos com RDNP com e sem edema macular (63 olhos de 42 pacientes) e encontram a espessura de coroide reduzida nos pacientes com RDNP. Não entanto, não

compararam a espessura da coroide entre os estágios de RD ⁽⁹⁾. É possível que essa ausência de diferença se deva ao número reduzido de pacientes incluídos na amostra, bem como ao possível não ajuste à fatores que influenciam a espessura da coroide. Em um estudo com amostra maior (462 pacientes), Gupta *et al* também encontraram a coroide mais fina em pacientes diabéticos comparada a pacientes sem DM. No entanto, encontraram a coroide mais espessa em pacientes com RD comparado a pacientes sem RD. Os autores acreditam que esse achado se deva à presença de VEGF ⁽⁸³⁾, uma vez que outros autores já reportaram o VEGF como um fator que espessa a coroide ⁽⁸⁴⁾. É possível, portanto, que pacientes com edema macular tenham sido incluídos e seja um fator de confusão. No presente estudo, não foram incluídos pacientes com edema macular com o propósito de reduzir fatores de confusão e homogeneizar a amostra.

Outros estudos, no entanto, não encontraram diferença na espessura da coroide entre pacientes diabéticos e pacientes sem DM. Vujosevik *et al* não encontraram diferença da espessura da coroide entre pacientes diabéticos sem RD e pacientes saudáveis (grupo controle) (10). Similarmente, Regatieri *et al* não encontraram diferença entre pacientes normais e pacientes com RDNP; apenas diferença (redução da espessura da coroide) em pacientes com RD pós panfotocoagulação e com EMD (5). Os autores, no entanto, acreditam que, de fato, há uma tendência ao afinamento da coroide em pacientes com DM com e sem RD. Essa discrepância nos resultados se deva à redução seletiva da coriocapilar, o que pode não se refletir na medida da coroide total (5).

Outros estudos, como os de Unsal *et al* ⁽⁷⁾ e Adhi *et al* ⁽¹⁶⁾ encontraram redução espessura de coroide em pacientes com RDP comparados a pacientes com RDNP, em concordância com os achados do presente estudo. Em ambos os estudos, pacientes com edema macular também apresentaram a espessura da coroide reduzida. Esses achados são corroborados por estudos utilizando Doppler fluxometria em pacientes com RDNP que demonstraram redução no fluxo sanguíneo na coroide com enchimento seletivo da coriocapilar durante a angiografia com indocianina verde ^(60, 85).

De forma contrastante com o presente estudo e os estudos acima citados, Kim *et al*, em estudo retrospectivo, observaram aumento da espessura da coroide nos pacientes com a presença de edema macular e evolução da RD para os estádios mais avançados (11). Os autores acreditam que essa incongruência de resultados comparados aos previamente publicados se deva ao perfil heterogêneo de pacientes (11). Kase *et al* também encontraram uma tendência ao aumento da espessura da coroide conforme o avanço da RD, embora não comprovada de forma estatisticamente significante. Este estudo, porém, não considerou pacientes com e sem edema macular separadamente (12).

É importante salientar que a presença de edema macular diabético é um fator de confusão na avaliação da espessura da coroide ⁽³⁾. Embora ainda não estabelecida a tendência de comportamento da coroide na presença de edema, a maioria dos estudos aponta para uma influência do edema sobre a coroide, seja para o aumento ou para redução da sua espessura ⁽³⁾. Kim *et al.* reportaram espessamento da coroide em pacientes com edema macular

em comparação pacientes sem edema (11). Outros estudos mostraram uma tendência semelhante, embora não estatisticamente significativa (5, 9, 10). Outro estudo, por sua vez, demonstrou uma tendência oposta. Querques *et al* demonstrou afinamento da coroide na presença de edema macular, porém justificaram o achado como artefacto (6). Gerendas et al, no entanto, comparou olhos com e sem edema dos mesmos pacientes e confirmou o afinamento da coroide apenas nos olhos com edema (86). O presente estudo, como já mencionado, não incluiu pacientes com edema macular, contudo foi realizado a análise entre a espessura central da retina com a espessura da coroide, não sendo observado diferença estatisticamente significante. Embora esse estudo não tenha abordado esse tema controverso, a não inclusão desses pacientes permitiu melhor homogeneização da amostra a fim de comparar a espessura da coroide entre os estágios de RD.

Este estudo demonstrou redução da espessura da coroide em pacientes submetidos à panfotocoagulação. Este achado é o único que é unânime na literatura (5, 9, 11, 15).

É possível que a discordância entre os estudos ocorra em razão dos seguintes fatores: variações dinâmicas da coroide e multiplicidade de fatores envolvidos na patogênese e progressão da RD. A coroide é capaz de mudar seu volume, e, portanto, sua espessura até quatro vezes ao longo de alguns dias. Existem cinco possíveis mecanismos envolvidos na variação da espessura da coroide: 1) osmótico com síntese de moléculas osmoticamente ativas que atuam como "esponjas" levando à expansão das lacunas (87); 2) alterações da permeabilidade vascular, permitindo que as proteínas movam-

se para a matriz extracelular e / ou linfática, seguindo fluxo passivo (88); 3) fluxo do humor aquoso da câmara anterior para a coroide, uma vez que a coroide faz parte da via de saída uveoscleral, um aumento no fluxo do humor aquoso pode ser transmitido à coroide e expandi-la (87, 89); 4) fluxo de fluido através do RPE, dado que existe um fluxo de íons e água entre a retina e a coroide e as mudanças neste fluxo podem afetar a espessura coroideana (90); e 5) mudanças no tônus de células musculares lisas não vasculares que são controladas pelos sistemas simpático e parassimpático (62, 91). Portanto, é possível que fatores como hiperglicemia, hiperproteinúria, disfunção neuronal, assim como a presença de edema macular possam influenciar a espessura da coroide.

Este estudo incluiu em sua análise, diversas variáveis sistêmicas envolvidas na patogênese do DM e da RD, incluindo a GPC. Até o momento, a influência dessa variável sobre a espessura da coroide. Foi encontrada correlação entre as concentrações de GPC medida no momento do exame com a espessura da coroide em pacientes diabéticos e pacientes do grupo controle. Na subanálise dos pacientes diabéticos, foi observado que a hiperglicemia medida pelo GPC no momento do exame se correlacionou com a espessura da coroide em pacientes com RDNP (leve, moderado e grave), mas não encontrou correlação em pacientes com RDP e pacientes submetidos à panfotocoagulação. Este achado é inédito e pode ter repercussões na metodologia de medida da espessura da coroide em estudos futuros. Esse resultado já tinha é corroborado por estudo realizado por Saker et al, porém em contraste com os achados de Klefter et al., Saker et al

relataram que a hiperglicemia resulta em aumento significativo da permeabilidade paracelular em células endoteliais vasculares da retina e nas células endoteliais coroideanas in vitro quando expostas a hiperglicemia por 72h ou mais (64). As células endoteliais coroideanas sofreram menor efeito comparada às células endoteliais vasculares da retina, o que justifica o acometimento retiniano mais importante, refletindo-se na RD. Outro explicação para este achado é que moléculas osmoticamente ativas podem levar à expansão das lacunas da coroide; portanto, parece razoável supor que um alto nível de glicose no próprio plasma possa contribuir para a expansão e o espessamento da coroide (64). Em contraste, Klefter et al relataram mudanças estruturais na retina e coroide, incluindo a medida da espessura da coroide, durante a hiperglicemia aguda em pacientes saudáveis, porém não em pacientes diabéticos após o teste de tolerância oral à glicose (25). É válido ressaltar que este estudo incluiu um amostra pequena (21 pacientes diabéticos) e não apresentou a classificação da RD. É possível que a mudança da condição de jejum para hiperglicemia aguda, que significa um extremo metabólico, não reflita alterações sob condições de vida real, como fez o presente estudo, ou que as alterações na espessura da coroide relacionadas aos níveis de GPC demorem menos de 120 minutos para se apresentar. A GPC, no entanto, não teve influência sobre a espessura da coroide em pacientes diabéticos com RDP tratados ou não com laser. É possível que outros fatores, como altos níveis de VEGF e até o processo atrófico gerado pela fotocoagulação, desempenhem um papel importante e mais proeminente.

Apesar da hiperglicemia aguda parecer ter um efeito sobre a espessura da coroide, este estudo não encontrou correlação com a concentração de HbA1c, que reflete o controle de 3 meses do DM. Está bem estabelecido que, tanto na hiperglicemia crônica do DM tipo 1 quanto na do tipo 2, representada pela A1C, é o principal fator de risco para o desenvolvimento de complicações microvasculares, juntamente com HAS, dislipidemia e proteinúria (92). Nosso achado contrasta com Shiba et al que analisaram a coroide por meio de fluxografia e encontraram uma correlação entre o fluxo coroide e a HbA1C em pacientes com e sem DM, sugerindo que o estresse da parede do vaso com o aumento da HbA1c possa influenciar sobre a espessura da coroide (93). Por outro lado, nosso achado está parcialmente de acordo com Yazgan et al que avaliaram a coroide macular e peripapilar em pacientes com pré-DM e encontraram correlação entre a espessura da coroide com a GPJ, mas não com A1C (94). Acreditamos que a hiperglicemia realmente desempenha um papel na coroide de pacientes diabéticos; no entanto, o A1C, que reflete o controle geral da glicose nos últimos três meses, pode não ser um bom fator preditivo para lidar com isso.

Este estudo também analisou a influência da função renal sobre a espessura da coroide. Apesar de não ter sido encontrada associação entre a TFGe e a espessura de coroide neste estudo, após a correção para a idade. A doença renal crônica tem sido implicada nas mudanças de espessura da coroide, embora de forma controversa. Balmforth *et al* relataram redução da espessura da coroide em pacientes com doença renal crônica sem DM, além de correlação com a redução da TFGe e aumento da proteinúria (20). Farias

et al também relataram redução da espessura da coroide em pacientes com RD leve ou sem RD e microalbuminúria (66). Além disso, a hemodiálise tem sido relacionada à redução da espessura da coroide possivelmente devido a mudanças de acúmulo de fluido em pacientes com e sem DM (95, 96). No entanto, em estudo recente, Malerbi et al demonstraram aumento da espessura da coroide em pacientes com DM tipo I com baixa função renal (22). É possível que o presente estudo não tenha encontrado relação entre a doença renal e a espessura de coroide porque a avaliação da doença renal foi baseada unicamente na TFGe e não na proteinúria que é um parâmetro mais sensível (92). Além disso, assim como observado em relação à glicemia, podem existir diversos fatores no DM influenciam a coroide de forma antagônica. Sendo assim, é possível que o SD-OCT modo EDI, assim como a espessura da coroide como parâmetro clínico, não tenham poder suficiente para detectar alterações discretas.

Outros fatores sistêmicos têm sido associados a alterações na espessura da coroide, como a HAS (97-100), a dislipidemia (101) e o IMC (94). A coroidopatia hipertensiva já é uma entidade bem descrita e estudos mais recentes, de fato, demonstram redução da espessura da coroide em pacientes com HAS mal controlada e/ou durante picos hipertensivos (100). Acredita-se que esse fenômeno se deva à esclerose arteriolar e contração vascular causada por alta pressão intravascular na coroide (100), que apresenta inervação de ambas as divisões do sistema nervoso autônomo. No presente estudo, porém, não foi encontrada correlação da presença de HAS e nem da pressão arterial média, como observado por Akay *et al.* Neste estudo, os

autores também mediram a espessura da coroide após a medida da pressão arterial e os pacientes não usaram a medicação anti-hipertensiva no dia do exame. Portanto, os autores encontraram uma pressão arterial média superior (117±8,3) à encontrada no presente estudo (101,7±14,4). É possível, portanto, que níveis superiores de pressão arterial sejam necessários para afetar a espessura da coroide de forma dinâmica.

A dislipidemia também é um fator associado à variações na espessura da coroide (102). Em estudo por Wong *et al*, os autores demonstraram coroide mais espessa em pacientes com hipercolesterolemia comparados a pacientes do grupo controle. No entanto, o grupo controle não incluiu pacientes com HAS e DM (102). No presente estudo, não foi encontrada correlação entre a dislipidemia e a espessura da coroide. É possível que seja decorrente do subdiagnóstico da dislipidemia (os pacientes foram considerados como tendo dislipidemia baseado apenas na anamnese) e pelo perfil clínico heterogêneo dos pacientes de amostra.

Em estudo por Yazgan et al, os autores reportaram uma correlação positiva entre o IMC e a espessura de coroide em pacientes prediabéticos. Os autores acreditam que essa correlação ocorra não somente devido ao aumento do IMC em si, mas pela síndrome metabólica que existe em pacientes diabéticos, a qual é influenciada pelo IMC, mas também pela dislipidemia e HAS (94). No presente, estudo não foi encontrada correlação com IMC, embora a média do IMC tenha sido mais alta (28,1±5,2) do que a encontrada por Yazgan et al (27,67±6,81) (94). É possível que presente estudo as outras variáveis (HAS, glicemia, função renal) tenham desempenhado

maior influência, uma vez que essa amostra incluiu pacientes diabéticos e não pacientes prediabéticos.

Finalmente, este estudo avaliou a influência da espessura da coroide sobre a AV. Não foi encontrada correlação entre a AVCC e a espessura da coroide. Assumindo que a redução da espessura da coroide seja resultado de redução do fluxo vascular e que a coroide é responsável pela irrigação dos fotorreceptores, esperaria-se que uma deficiência na manutenção do metabolismo dos fotorreceptores resultasse em redução da acuidade visual. Além disso, estudos sugerem que alterações neurodegenerativas precedem alterações vasculares observadas na RD (46, 103). Essa hipótese também é corroborada por estudos clínicos que observaram redução da função dos fotorreceptores através de testes como sensibilidade ao contraste, perimetria, adaptometria e eletrorretinograma de campo total em pacientes com RD com e sem RD comparado à pacientes saudáveis (104, 105). Portanto, é possível que a AV central, em alto grau de contraste, medida pela tabela de Snellen não seja um teste psicofísico sensível o bastante.

Assim como a maioria dos estudos envolvendo pacientes diabéticos, os quais correspondem à uma população heterogênea, este estudo apresenta limitações como a não consideração do status do controle metabólico baseado nos concentração de HbA1c, dislipidemia e HAS. Esse estudo também não realizou AF e OCT-A, e portanto, não considerou o impacto, se presente, da isquemia macular sobre a espessura da coroide e função visual. Ainda assim, estudo incluiu um número grande de pacientes, assim como

considerou as variáveis sistêmicas mais pertinentes ao desenvolvimento e progressão do DM.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

Considerando-se a espessura da coroide em pacientes diabéticos com ou sem RD, concluiu-se que:

- A espessura da coroide é mais fina em pacientes diabéticos comparada a pacientes n\u00e3o diab\u00e9ticos;
- 2. A espessura da coroide tende a reduzir conforme a piora da RD, isto é, pacientes com RDP apresentam a espessura de coroide mais reduzida;
- 3. Entre as diversas variáveis sistêmicas estudadas, a GPC tem correlação positiva com a espessura da coroide em pacientes diabéticos sem RD, pacientes com RDNP leve, moderada e grave, mas não com pacientes com RDP, tratados ou não com laser.

7 Anexos

Anexo 1 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação funcional e estrutural da retina e coróide pela tomografia de coerência óptica em diabéticos com ou sem acometimento renal em tratamento.

Pesquisador: MÁRIO LUIZ RIBEIRO MONTEIRO

Área Temática: Versão: 1

CAAE: 32432214.5.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 707.623 Data da Relatoria: 02/07/2014

Apresentação do Projeto:

Estudo transversal em que pacientes diabéticos tipo 1 e 2, em acompanhamento e/ou

tratamento nos Ambulatórios de Oftalmologia e de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, receberão avaliação oftalmológica completa e serão submetidos, por investigadores mascarados, aos exames de AV com a tabela Early Treatment Diabetic Retinopahy Study, SC com a tabela Visual Contrast Test Sensitivity 6500, retinografia, OCT, biometria, peso corporal e exames laboratoriais. A fim de se estudar a espessura e a forma da retina e da coróide, em pacientes diabéticos que não estejam em tratamento com diálise,

haverá um grupo controle que será composto de indivíduos normais.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a espessura da coróide (EC) e da retina, em diabéticos tipo 1 e 2, nos diferentes estádios da RD, em indivíduos portadores ou não de DRC; correlacionar a EC com a espessura macular da retina e com a AV e a SC; estudar o impacto do transplante renal, da hemodiálise e da diálise peritoneal, sobre a EC e da retina, o estadiamento da RD e a medida da função visual; e avaliar a morfologia da coróide pela OCT em diabéticos com ou sem DRC em tratamento com diálise ou transplante renal.

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05,403-010
UF: SP Município: SAO PAULO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 707.623

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco mínimo

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O tema é pertinente e a metodologia está adequada

TCLE claro

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nenhuma

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c)apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05,403-010 UF: SP Município: SAO PAULO

 UF: SP
 Município:
 SAO PAULO

 Telefone:
 (11)2661-7585
 Fax:
 (11)2661-7585
 E-mail:
 marcia.carvalho@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 707.623

SAO PAULO, 03 de Julho de 2014

Assinado por: ALFREDO JOSE MANSUR (Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

 Bairro:
 Cerqueira Cesar
 CEF

 UF:
 SAO PAULO

 Telefone:
 (11)2661-7585
 Fax:
 (11)2661-7585
 CEP: 05.403-010

E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br



Hospital das Clínicas da FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: AVALIAÇÃO FUNCIONAL E ESTRUTURAL DA RETINA E CORÓIDE PELA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA EM DIABÉTICOS COM OU SEM ACOMETIMENTO RENAL EM TRATAMENTO

Pesquisador Responsável: PROF.DR. MÁRIO LUIZ RIBEIRO Ve

Versão: 1

MONTEIRO

Pesquisador Executante: DR. RONY CARLOS PRETI

CAAE: 32432214.5.0000.0068

Coautores: PROF.DR. WALTER Y.TAKAHASHI; Maria Fernanda Abalem de Sá; Rafael Garcia;

Helen Nazareth Veloso dos Santos

Orientador: PROF.DR. MÁRIO LUIZ RIBEIRO MONTEIRO

Instituição: HCFMUSP

Departamento: OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA

NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: Solicitação inclusão de sub investigadores

Justificativa: O volume de trabalho da referida pesquisa aumentou significativamente, fazendo-se necessária a inclusão de novos participantes, sub-investigadores para auxiliar.

Data do Envio: 23/12/2015

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 12232

Número do Parecer: 1.403.049 Data da Relatoria: 03/02/16

Apresentação da Notificação: Solicitação de inclusão dos seguintes médicos como coautores:

Maria Fernanda Abalem de Sá; Rafael Garcia; Helen Nazareth Veloso dos Santos.

Objetivo da Notificação: Inclusão de novos coautores. Avaliação dos Riscos e Benefícios: Ausência de riscos.

Comentários e Considerações sobre a Notificação: Sem comentários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Sem considerações.

Recomendações: Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Sem pendências.

Situação do Parecer: Aprovado.

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

São Paulo, 11 de Fevereiro de 2016

Prof. Dr. Alfredo José Mansur

Coordenador Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

59

Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS E	DE IDENTI	FICAÇÃO	DO SUJEI	TO DA I	PESQUIS	A OU R	ESPON	SÁVEL 1	LEGAL
1. NOME: .:									
DOCUME									
DATA NA	SCIMENT	O:/	/						
ENDEREÇ	············					Nº			APTO:
BAIRRO					.CIDAD	Е			
CEP:		T	ELEFONE	: DDD ()				•••••
2.RESPONS	ÁVEL LE	GAL							
NATUREZ	ZA (grau de	parentesco	, tutor, cur	ador etc.)				
DOCUME	NTO DE II	DENTIDAI	DE :		S	EXO: M	1 □ F		
DATA NA	SCIMENT	O.:/	/						
ENDEREÇ	Ю:					Nº		APTO:	
BAIRRO									
CEP		TEI	LEFONE:L)D ()				•••••
		DA	ADOS SOI	BRE A I	PESQUE	SA			
1. TÍTULO	DO PROT	OCOLO I	DE PESQU	UISA					
Avaliação	funcion	al e estr	utural d	a retir	a e co	róide	pela t	omogr	afia de
coerência	óptica	em diab	éticos c	om ou	ı sem	acomo	etimer	to rer	nal em
tratament	0								
PESQUIS <i>A</i>	ADOR : Pr	of. Dr. Ma	rio Luiz R	ibeiro N	lonteiro				
CARGO/FU INSCRIÇÃO	NÇÃO: Pro CONSELH	of. Chefe do O REGIONA	Setor de Po AL Nº 364 4	ós-Gradu. 15	ição da D	isciplina	de Ofta	lmologia	da FMUSI
UNIDADE	DO HCFN	MUSP: Dep	artamento	de Oftal	mologia				
3. AVALIA	ÇÃO DO R	ISCO DA	PESQUIS A	A :					
	RISCO I	MÍNIMO		R	SCO MÉ	DIO			
	RISCO I	BAIXO		R	SCO MA	AIOR			

4.DURAÇÃO DA PESQUISA: .4 anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

O Diabetes acomete um grande número de pessoas no mundo e no Brasil e quanto mais tempo a pessoa tem Diabetes, assim como quanto menos o paciente controla a doença, isto é não usa adequadamente os remédios, maior a chance do Diabetes em "machucar" o olho o que pode levar o paciente à cegueira. Atualmente, o machucado que o Diabetes faz no olho é uma das principais causas de cegueira no mundo.

A cegueira ocorre porque o Diabetes "machuca" a retina, que é uma camada de tecido nervoso que fica no fundo do olho, como se fosse o filme da máquina fotográfica. Por isto, entender como o machucado começa pode ajudar no futuro no desenvolvimento de outros tipos de tratamento.

No fundo do olho, bem atrás da retina existe uma outra camada formada principalmente de vasos sanguineos, chamada de coróide, que tem a importância de dar nutrientes, isto é manter a retina viva. Pesquisas mostram que esta camada, pode também ser responsável ou estar relacionada com machucado da retina.

Ainda não se sabe se a camada chamada de coróide está com o seu tamanho aumentado ou diminuido conforme o Diabetes machuca mais ou menos o olho e se esta diferença de aumento ou diminuição pode mudar para melhor ou pior a visão do indivíduo, tanto naqueles pacientes que não tem problema de Rim, quanto naqueles em que o Rim já foi machucado pelo Diabetes e por isto necessitam de fazer diálise ou serem submetidos a transplante de Rim para se tratar.

Nos dias de hoje, para se medir a coróide, a tomografia de coerência óptica é o principal exame a ser usado e este exame utiliza a luz para fazer a medição. Por isto, um dos motivos deste estudo é medir a coróide com a tomografia de coerência óptica nos pacientes que tem diabetes com ou sem machucado no olho e saber se a medida encontrada tem influência na visão tanto no paciente com ou sem problema no Rim que estão ou vão fazer diálise ou transplante renal.

Já é sabido que quando o paciente tem que fazer diálise ou transplante renal por problema no Rim causado pelo Diabetes, algum machucado no olho já deve existir. O que ainda não se sabe é se após a diálise ou o transplante do Rim, acontece a melhora do machucado do olho e da visão, outro motivo importante deste estudo.

Caso voçê seja um indivíduo norma e aceitou em participar, a sua presença será importante, pois como o tamanho da sua coróide será tido como normal, poderemos, depois de coletar as medidas dos diabéticos, compará-las com as dos olhos normais e assim saber se as alterações encontradas são diferentes das normais.

Após a sua aceitação em participar do estudo será perguntado sobre: idade; sexo; cirurgia de catarata; presença e duração de Diabetes e pressão alta; tempo de diálise se você tiver fazendo.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Após esta etapa será feito o exame de óculos para ver a visão e em seguida o exame rotineiro dos olhos, que é aquele para ver se tem catarata, que se chama Biomicroscopia, para ver a pressão do olho, que se chama tonometria, e o exame de fotografia do fundo do olho para saber o tanto que o Diabetes machucou o olho. Este exame, para ser realizado deve ser pingado colírio para dilatar a menina do olho, íris.

Além dos exames acima, também será realizado o exame chamado de biometria, que é um exame que mede o tamanho do olho e sempre utilizado nos pacientes que vão ter que operar da Catarata.

Por último, será feito a Tomografia de Coerência Óptica, que vai medir o tamanho da coróide, não havendo hoje exame melhor do que este para esta finalidade.

Todos os exames de olho mencionados acima utilizam a luz para serem realizados e por isto não machucam o olho.

Outros exames que serão realizados é a medida do peso com uma balança que fica no ambulatório, medida da pressão arterial e exame de açúcar no sangue, glicemia, para saber se a sua doenças diabetes e pressão alta estão controladas adequadamente. Neste caso, você será encaminhado ao setor de coleta de sangue para exames do Hospital das Clínicas e lá com uma agulha, a veia do braço é pega e o sangue coletado, neste momento voçê pode sentir dor leve.

Estes exames serão coletados somente uma vez e após o paciente é liberado do estudo.

Para aqueles pacientes diabéticos que estão fazendo diálise, estes exames serão realizados 30 minutos antes e 30 minutos depois da diálise. Aqueles pacientes que vão começar a fazer a diálise ou que vão fazer a cirurgia de transplante renal, terão estes exames realizados antes e repetidos em 4 e 12 meses. O motivo destas repetições é para saber se o machucado do fundo do olho melhora depois da realização das sessões de diálise e do transplante renal e também se a diálise ou o transplante renal melhora ou piora a visão.

Caso não concorde em participar do estudo, em nenhum momento haverá penalização pela a sua não aceitação, isto é, o Sr(a) será acompanhado(a) e terá continuidade ao seu tratamento aqui no Hospital das Clínicas.

Em relação aos benefícios que pode ter com o estudo, o sr(a) terá, além da realização do exame de óculos, ajudado para o entendimento ou descoberta de como fica a medida do tamanho da coróide de acordo com o machucado do olho pelo Diabetes, assim como se a diálise ou o transplante renal melhoram o machucado do olho pelo diabetes. Este entendimento poderá contribuir para a melhora do tratamento do "machucado" do olho pelo diabetes.

É garantida a liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento caso queira deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

O Sr(a). se quiser terá o direito de saber sobre os resultados parciais do estudo.

Não haverá despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada a sua participação.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pelo estudo para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Rony Carlos Preti. que pode ser encontrado no endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 6 andar – Setor de Oftalmologia SALA 8. Prédio dos Ambulatórios) Telefone(s) 26616213.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPESQ) — Rua Ovídio Pires de Campos, 225 — 5º andar — tel: 2661.6442 ramais 16, 17 e 18, FAX: 2661-6442 ramal 26 — E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo Avaliação funcional e estrutural da retina e coróide pela tomografia de coerência óptica em diabéticos com ou sem acometimento renal em tratamento

Eu discuti com o Dr. *Rony C. Preti* sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura da testemunha	Data//
para casos de pacientes menores de	18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de
deficiência auditiva ou visual.	
(Somente para o responsável do pr	ojeto)
Declaro que obtive de forma apropr	riada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido dest
paciente ou representante legal para	a participação neste estudo.

7 Referências

REFERÊNCIAS

- 1. Lutty GA. Effects of diabetes on the eye. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(14):ORSF81-7.
- 2. Lutty GA. Diabetic choroidopathy. Vision Res. 2017;139:161-7.
- 3. Melancia D, Vicente A, Cunha JP, Abegao Pinto L, Ferreira J. Diabetic choroidopathy: a review of the current literature. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016;254(8):1453-61.
- 4. Cao J, McLeod S, Merges CA, Lutty GA. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. Arch Oophthalmol. 1998;116(5):589-97.
- 5. Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. Retina. 2012;32(3):563-8.
- 6. Querques G, Lattanzio R, Querques L, Del Turco C, Forte R, Pierro L, Souied EH, Bandello F. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in type 2 diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(10):6017-24.
- 7. Unsal E, Eltutar K, Zirtiloglu S, Dincer N, Ozdogan Erkul S, Gungel H. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy. Clin Oophthalmol. 2014;8:637-42.

- 8. Esmaeelpour M, Brunner S, Ansari-Shahrezaei S, Nemetz S, Povazay B, Kajic V, Drextler W, Binder S. Choroidal thinning in diabetes type 1 detected by 3-dimensional 1060 nm optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(11):6803-9.
- 9. Esmaeelpour M, Povazay B, Hermann B, Hofer B, Kajic V, Hale SL, North RV, Drexler W, Sheen NJ. Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(8):5311-6.
- 10. Vujosevic S, Martini F, Cavarzeran F, Pilotto E, Midena E. Macular and peripapillary choroidal thickness in diabetic patients. Retina. 2012;32(9):1781-90.
- 11. Kim JT, Lee DH, Joe SG, Kim JG, Yoon YH. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(5):3378-84.
- 12. Kase S, Endo H, Yokoi M, Kotani M, Katsuta S, Takahashi M, Kase M. Choroidal thickness in diabetic retinopathy in relation to long-term systemic treatments for diabetes mellitus. Eur J Ophthalmol. 2016;26(2):158-62.
- 13. Tavares Ferreira J, Proenca R, Alves M, Dias-Santos A, Santos BO, Cunha JP, Papoila AL, Abegão Pinto L. Retina and choroid of diabetic patients without observed retinal vascular changes: a longitudinal study. Am J Ophthalmol. 2017;176:15-25.
- 14. Tavares Ferreira J, Vicente A, Proenca R, Santos BO, Cunha JP, Alves M, Papoila AL, Abegão Pinto L. Choroidal thickness in diabetic patients without diabetic retinopathy. Retina. 2018;38(4):795-804.

- 15. Xu J, Xu L, Du KF, Shao L, Chen CX, Zhou JQ, Wang YX, You QS, Jonas JB, Wei WB. Subfoveal choroidal thickness in diabetes and diabetic retinopathy. Ophthalmology. 2013;120(10):2023-8.
- 16. Adhi M, Brewer E, Waheed NK, Duker JS. Analysis of morphological features and vascular layers of choroid in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography. JAMA Ophthalmol. 2013;131(10): 1267-74.
- 17. Goldenberg D, Moisseiev E, Goldstein M, Loewenstein A, Barak A. Enhanced depth imaging optical coherence tomography: choroidal thickness and correlations with age, refractive error, and axial length. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2012;43(4):296-301.
- 18. Caliskan S, Ugurbas SC, Alpay A, Ugurbas SH. Changes in the choroidal thickness and axial length upon mannitol infusion in patients with asymmetric intraocular pressure. J Glaucoma. 2016;25(11):891-5.
- 19. Iwase T, Yamamoto K, Kobayashi M, Ra E, Murotani K, Terasaki H. What ocular and systemic variables affect choroidal circulation in healthy eyes. Medicine (Baltimore). 2016;95(43):e5102.
- 20. Balmforth C, van Bragt JJ, Ruijs T, Cameron JR, Kimmitt R, Moorhouse R, Czopek A, Hu MK, Gallacher PJ, Dear JW, Borooah S, MacIntyre IM, Pearson TM, Willox L, Talwar D, Tafflet M, Roubeix C, Sennlaub F, Chandran S, Dhillon B, Webb DJ, Dhaun N. Chorioretinal thinning in chronic kidney disease links to inflammation and endothelial dysfunction. JCI Insight. 2016;1(20):e89173.
- 21. Chang IB, Lee JH, Kim JS. Changes in choroidal thickness in and outside the macula after hemodialysis in patients with end-stage renal disease. Retina. 2017;37(5):896-905.

- 22. Malerbi FK, Regatieri CV, de Sa JR, Morales PH, Farah ME, Dib SA. Microalbuminuria is associated with increased choroidal thickness in type 1 diabetes mellitus patients without diabetic retinopathy. Acta Ophthalmol. 2018;96(1):e95-e97.
- 23. Jung JW, Chin HS, Lee DH, Yoon MH, Kim NR. Changes in subfoveal choroidal thickness and choroidal extravascular density by spectral domain optical coherence tomography after haemodialysis: a pilot study. Br J Ophthalmol. 2014;98(2):207-12.
- 24. Iwase T, Kobayashi M, Yamamoto K, Ra E, Terasaki H. Effects of photocoagulation on ocular blood flow in patients with severe non-proliferative diabetic retinopathy. PloS One. 2017;12(3):e0174427.
- 25. Klefter ON, Vilsboll T, Knop FK, Larsen M. Retinal vascular and structural dynamics during acute hyperglycaemia. Acta Ophthalmol. 2015;93(8):697-705.
- 26. Okamoto M, Matsuura T, Ogata N. Effects of panretinal photocoagulation on choroidal thickness and choroidal blood flow in patients with severe nonproliferative diabetic retinopathy. Retina. 2016;36(4):805-11.
- 27. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997;20(7):1183-97.
- 28. Zoungas S, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, Heller S, Marre M, Patel A, Poulter N, Williams B, Chalmers J; ADVANCE Collaborative group. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. Diabetologia. 2014;57(12):2465-74.

- 29. Telo GH, Cureau FV, de Souza MS, Andrade TS, Copes F, Schaan BD. Prevalence of diabetes in Brazil over time: a systematic review with meta-analysis. Diabetol Metab Syndr. 2016;8(1):65.
- 30. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature. 2001;414(6865):782-7.
- 31. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Engl J Med. 2001;345(11):790-7.
- 32. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004;27(5):1047-53.
- 33. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BE. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. Ophthalmology. 2010;117(1):63-70.
- 34. Klein R, Klein BE. Are individuals with diabetes seeing better?: a long-term epidemiological perspective. Diabetes. 2010;59(8):1853-60.
- 35. Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL 3rd, Klein R. Diabetic retinopathy. Diabetes Care. 1998;21(1):143-56.
- 36. Schellini SA, Moraes Silva MRB, Moraes Silva MA. Diabetes, retinopatia diabética e cegueira. J Bras Med. 1994;67:171-4.
- 37. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 1994;112(9):1217-28.

- 38. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.
- 39. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352(9131):837-53.
- 40. West SD, Groves DC, Lipinski HJ, Nicoll DJ, Mason RH, Scanlon PH, Strading JR. The prevalence of retinopathy in men with Type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea. Diabet Med. 2010;27(4):423-30.
- 41. Targher G, Bertolini L, Chonchol M, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Zenari L, Bonora E. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients. Diabetologia. 2010;53(7):1341-8.
- 42. Nguyen TT, Alibrahim E, Islam FM, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Shea S, Wong TY. Inflammatory, hemostatic, and other novel biomarkers for diabetic retinopathy: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Diabetes Care. 2009;32(9):1704-9.
- 43. Tong Z, Yang Z, Patel S, Chen H, Gibbs D, Yang X, Hau VS, Kaminoh Y, Harmon J, Pearson E, Buehler J, Chen Y, Yu B, Tinkham NH, Zabriskie NA, Zeng J, Luo L, Sun JK, Prakash M, Hamam RN, Tonna S, Constantine R, Ronquillo CC, Sadda S, Avery RL, Brand JM, London N, Anduze AL, King GL, Bernstein PS, Watkins S; Genetics of Diabetes and Diabetic Complication Study Group, Jorde LB, Li DY, Aiello LP, Pollak MR, Zhang K. Promoter polymorphism of the erythropoietin gene in severe diabetic eye and kidney complications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(19):6998-7003.

- 44. Hirsch IB, Brownlee M. Beyond hemoglobin A1c--need for additional markers of risk for diabetic microvascular complications. JAMA. 2010;303(22):2291-2.
- 45. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Ophthalmology. 1995;102(4):647-61.
- 46. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. N Engl J Med. 2012;366(13):1227-39.
- 47. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. Pharmacol Rev. 2005;57(2):173-85.
- 48. Su EJ, Fredriksson L, Schielke GP, Eriksson U, Lawrence DA. Tissue plasminogen activator-mediated PDGF signaling and neurovascular coupling in stroke. J Thromb Haemost. 2009;7 Suppl 1:155-8.
- 49. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol. 1985;103(12):1796-806.
- 50. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1987;94(7):761-74.
- 51. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991;98(5 Suppl):823-33.
- 52. Tran K, Pakzad-Vaezi K. Multimodal imaging of diabetic retinopathy. Curr Opin Ophthalmol. 2018;29(6):566-75.

- 53. Tan KA, Laude A, Yip V, Loo E, Wong EP, Agrawal R. Choroidal vascularity index a novel optical coherence tomography parameter for disease monitoring in diabetes mellitus? Acta Ophthalmol. 2016;94(7):e612-e6.
- 54. Yang M, Wang W, Xu Q, Tan S, Wei S. Interocular symmetry of the peripapillary choroidal thickness and retinal nerve fibre layer thickness in healthy adults with isometropia. BMC Ophthalmol. 2016;16(1):182.
- 55. Han YS, Lim HB, Lee SH, Kim JY. Diurnal variation in choroidal and retinal thickness of the early treatment of Diabetic Retinopathy Study macular subfields determined using swept-source optical coherence tomography. Ophthalmologica. 2015;233(3-4):192-7.
- 56. Murakami T, Uji A, Suzuma K, Dodo Y, Yoshitake S, Ghashut R, Yoza R, Fujimoto M, Yoshimura N. In vivo choroidal vascular lesions in diabetes on swept-source optical coherence tomography. PloS One. 2016;11(8): e0160317.
- 57. Choi W, Waheed NK, Moult EM, Adhi M, Lee B, De Carlo T, Jayaraman V, Baumal CR, Duker JS, Fujimoto JG. Ultrahigh speed swept source optical coherence tomography angiography of retinal and choriocapillaris alterations in diabetic patients with and without retinopathy. Retina. 2017;37(1):11-21.
- 58. Gozlan J, Ingrand P, Lichtwitz O, Cazet-Supervielle A, Benoudis L, Boissonnot M, Hadjadj Sm Leveziel N. Retinal microvascular alterations related to diabetes assessed by optical coherence tomography angiography: A cross-sectional analysis. Medicine. 2017;96(15):e6427.
- 59. Dodo Y, Suzuma K, Ishihara K, Yoshitake S, Fujimoto M, Yoshitake T, Miwa Y, Murakami T. Clinical relevance of reduced decorrelation signals in the diabetic inner choroid on optical coherence tomography angiography. Sci Rep. 2017;7(1):5227.

- 60. Weinberger D, Kramer M, Priel E, Gaton DD, Axer-Siegel R, Yassur Y. Indocyanine green angiographic findings in nonproliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 1998;126(2):238-47.
- 61. Gupta P, Thakku SG, Sabanayagam C, Tan G, Cheung CM, Lamoureux EL, Wong TY, Cheng CY. Characterisation of choroidal morphological and vascular features in diabetes and diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol. 2017;101(8):1038-44.
- 62. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. Prog Retin Eye Res. 2010;29(2):144-68.
- 63. Torabi H, Saberi Isfeedvajani M, Ramezani M, Daryabari SH. Choroidal thickness and hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes mellitus. J Ophthalmic Vis Res. 2019;14(3):285-90.
- 64. Saker S, Stewart EA, Browning AC, Allen CL, Amoaku WM. The effect of hyperglycaemia on permeability and the expression of junctional complex molecules in human retinal and choroidal endothelial cells. Exp Eye Res. 2014;121:161-7.
- 65. Farias LB, Lavinsky D, Benfica CZ, da Silva MO, Lavisnky J, Canani LH. Changes in choroidal thickness and volume are related to urinary albumin excretion in type 2 diabetic patients without retinopathy. Clin Ophthalmol. 2018;12:1405-11.
- 66. Farias LB, Lavinsky D, Schneider WM, Guimaraes L, Lavinsky J, Canani LH. Choroidal thickness in patients with diabetes and microalbuminuria. Ophthalmology. 2014;121(10):2071-3.

- 67. Klein R, Lee KE, Knudtson MD, Gangnon RE, Klein BE. Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Ophthalmology. 2009;116(10): 1937-42.
- 68. Motta AAL, Bonanomi M, Ferraz DA, Preti RC, Sophie R, Abalem MF, Queiroz MS, Pimentel SLG, Takahashi WY, Damico FM. Short-term effects of intravitreal bevacizumab in contrast sensitivity of patients with diabetic macular edema and optimizing glycemic control. Diabetes Res Clin Pract. 2019;149:170-8.
- 69. Kim EJ, Lin WV, Rodriguez SM, Chen A, Loya A, Weng CY. Treatment of diabetic macular edema. Curr Diab Rep. 2019;19(9):68.
- 70. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991;98(5 Suppl):766-85.
- 71. Writing Committee for the **Diabetic Retinopathy** Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP, Antoszyk AN, Baker CW, Berger BB, Bressler NM, Browning D, Elman MJ, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Marcus DM, Melia M, Stockdale CR, Sun JK, Beck RW. Panretinal photocoagulation vs intravitreous ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2015;314(20):2137-46.
- 72. Ferraz DA, Vasquez LM, Preti RC, Motta A, Sophie R, Bittencourt MG, Sepah YJ, Monteiro ML, Nguyen QD, Takahashi WY. A randomized controlled trial of panretinal photocoagulation with and without intravitreal ranibizumab in treatment-naive eyes with non-high-risk proliferative diabetic retinopathy. Retina. 2015;35(2):280-7.

- 73. Preti RC, Mutti A, Ferraz DA, Zacharias LC, Nakashima Y, Takahashi WY, Monteiro ML. The effect of laser pan-retinal photocoagulation with or without intravitreal bevacizumab injections on the OCT-measured macular choroidal thickness of eyes with proliferative diabetic retinopathy. Clinics (Sao Paulo, Brazil). 2017;72(2):81-6.
- 74. Preti RC, Ramirez LM, Monteiro ML, Carra MK, Pelayes DE, Takahashi WY. Contrast sensitivity evaluation in high risk proliferative diabetic retinopathy treated with panretinal photocoagulation associated or not with intravitreal bevacizumab injections: a randomised clinical trial. Br J Ophthalmol. 2013;97(7):885-9.
- 75. Preti RC, Vasquez Ramirez LM, Ribeiro Monteiro ML, Pelayes DE, Takahashi WY. Structural and functional assessment of macula in patients with high-risk proliferative diabetic retinopathy submitted to panretinal photocoagulation and associated intravitreal bevacizumab injections: a comparative, randomised, controlled trial. Ophthalmologica 2013;230(1):1-8.
- 76. Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes Care. 2014;37 Suppl 1:S14-80.
- 77. Zengin MO, Cinar E, Kucukerdonmez C. The effect of nicotine on choroidal thickness. Br J Ophthalmol. 2014;98(2):233-7.
- 78. Germano RA, Hatanaka M, Susanna Junior R. Choroidal thickness variation in highly myopic eyes during the water drinking test. Arq Bras Oftalmol. 2016;79(4):214-7.
- 79. Dandona L, Dandona R, Mandal P, Srinivas M, John RK, McCarty CA, Rao GN. Angle-closure glaucoma in an urban population in southern India. The Andhra Pradesh Eye Disease Study. Ophthalmology. 2000;107(9):1710-6.

- 80. Dandona L, Dandona R, Srinivas M, Mandal P, John RK, McCarty CA, Rao GN. Open-angle glaucoma in an urban population in southern India: the Andhra Pradesh Eye Disease Study. Ophthalmology. 2000;107(9):1702-9.
- 81. Chylack LT Jr., Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, Friend J, McCarthy D, Wu SY. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. Arch Ophthalmol. 1993;111(6):831-6.
- 82. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, Sacks DB, Goldstein DE; NGSP Steering Committee. The national glycohemoglobin standardization program: a five-year progress report. Clin Chem. 2001;47(11):1985-92.
- 83. Gupta P, Thakku SG, Sabanayagam C, Tan G, Agrawal R, Cheung CMG, Lamoureaux EL, Wong TY, Cheng GY. Characterisation of choroidal morphological and vascular features in diabetes and diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol. 2017;101(8):1038-44.
- 84. Lee SH, Kim J, Chung H, Kim HC. Changes of choroidal thickness after treatment for diabetic retinopathy. Curr Eye Res. 2014;39(7):736-44.
- 85. Schocket LS, Brucker AJ, Niknam RM, Grunwald JE, DuPont J, Brucker AJ. Foveolar choroidal hemodynamics in proliferative diabetic retinopathy. Int Ophthalmol. 2004;25(2):89-94.
- 86. Gerendas BS, Waldstein SM, Simader C, Deak G, Hajnajeeb B, Zhang L, Bogunovic H, Abramoff MD, Kundi M, Sonka M, Schmidt-Erfurth U. Three-dimensional automated choroidal volume assessment on standard spectral-domain optical coherence tomography and correlation with the level of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2014;158(5):1039-48.

- 87. Wallman J, Wildsoet C, Xu A, Gottlieb MD, Nickla DL, Marran L, Krebs W, Christensen AM. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. Vision Res. 1995;35(1):37-50.
- 88. Rada JA, Palmer L. Choroidal regulation of scleral glycosaminoglycan synthesis during recovery from induced myopia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48(7):2957-66.
- 89. Pendrak K, Papastergiou GI, Lin T, Laties AM, Stone RA. Choroidal vascular permeability in visually regulated eye growth. Exp Eye Res. 2000;70(5):629-37.
- 90. Rymer J, Wildsoet CF. The role of the retinal pigment epithelium in eye growth regulation and myopia: a review. Vis Neurosci. 2005;22(3):251-61.
- 91. Kee CS, Hung LF, Qiao-Grider Y, Ramamirtham R, Winawer J, Wallman J, Smith 3rd EL. Temporal constraints on experimental emmetropization in infant monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48(3):957-62.
- 92. Khalil H. Diabetes microvascular complications-A clinical update. Diabetes Metab Syndr. 2017;Suppl 1:S133-S139..
- 93. Shiba C, Shiba T, Takahashi M, Matsumoto T, Hori Y. Relationship between glycosylated hemoglobin A1c and ocular circulation by laser speckle flowgraphy in patients with/without diabetes mellitus. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016;254(9):1801-9.
- 94. Yazgan S, Arpaci D, Celik HU, Dogan M, Isik I. Macular choroidal thickness may be the earliest determiner to detect the onset of diabetic retinopathy in patients with prediabetes: a prospective and comparative study. Curr Eye Res. 2017:42(7):1039-47.

- 95. Ishibazawa A, Nagaoka T, Minami Y, Kitahara M, Yamashita T, Yoshida A. Choroidal thickness evaluation before and after hemodialysis in patients with and without diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(11):6534-41.
- 96. Yang SJ, Han YH, Song GI, Lee CH, Sohn SW. Changes of choroidal thickness, intraocular pressure and other optical coherence tomographic parameters after haemodialysis. Clin Exp Optom. 2013;96(5):494-9.
- 97. Jo Y, Ikuno Y, Iwamoto R, Okita K, Nishida K. Choroidal thickness changes after diabetes type 2 and blood pressure control in a hospitalized situation. Retina. 2014;34(6):1190-8.
- 98. Bourke K, Patel MR, Prisant LM, Marcus DM. Hypertensive choroidopathy. J Clin Hypertens (Greenwich). 2004;6(8):471-2.
- 99. McMahon TT, Maino JH. Hypertensive choroidopathy. J Am Optom Assoc. 1982;53(9):713-7.
- 100. Akay F, Gundogan FC, Yolcu U, Toyran S, Uzun S. Choroidal thickness in systemic arterial hypertension. Eur J Ophthalmol. 2016;26(2):152-7.
- 101. Wei X, Balne PK, Meissner KE, Barathi VA, Schmetterer L, Agrawal R. Assessment of flow dynamics in retinal and choroidal microcirculation. Surv Ophthalmol. 2018;63(5):646-64.
- 102. Wong IY, Wong RL, Zhao P, Lai WW. Choroidal thickness in relation to hypercholesterolemia on enhanced depth imaging optical coherence tomography. Retina. 2013;33(2):423-8.
- 103. Stem MS, Gardner TW. Neurodegeneration in the pathogenesis of diabetic retinopathy: molecular mechanisms and therapeutic implications. Curr Med Chem. 2013;20(26):3241-50.

- 104. Joltikov KA, de Castro VM, Davila JR, Anand R, Khan SM, Farbman N, Jackson GR, Johnson CA, Gardner TW. Multidimensional functional and structural evaluation reveals neuroretinal impairment in early diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58(6):Bio277-bio90.
- 105. Bavinger JC, Dunbar GE, Stem MS, Blachley TS, Kwark L, Farsiu S, Jackson GR, Gardner TW. The effects of diabetic retinopathy and pan-retinal photocoagulation on photoreceptor cell function as assessed by dark adaptometry. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57(1):208-17.