

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

ROSANA ZACARIAS HANNOUCHE

**TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA: MEDIDA DA ESPESSURA DO
SUBCAMPO CENTRAL NO EDEMA MACULAR DIABÉTICO**

**Goiânia
2011**

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS (TEDE) NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: Dissertação Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor (a):	Rosana Zacarias Hannouche		
E-mail:	rohannouche@gmail.com		
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página? <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não			
Vínculo empregatício do autor	Não possui		
Agência de fomento:	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior	Sigla:	CAPES
País:	Brasil	UF:	BR CNPJ:
Título:	Tomografia de coerência óptica: medida da espessura do subcampo central no edema macular diabético.		
Palavras-chave:	Retinopatia Diabética; Edema Macular Diabético; Tomografia de Coerência Óptica.		
Título em outra língua:	Optical coherence tomography: central subfield thickness measurement in diabetic macular edema.		
Palavras-chave em outra língua:	Diabetic Retinopathy; Diabetic Macular Edema; Optical Coherence Tomography.		
Área de concentração:	Oftalmologia		
Data defesa: (dd/mm/aaaa)	29/11/2011		
Programa de Pós-Graduação:	Ciências da Saúde		
Orientador (a):	Dr. Marcos Pereira de Ávila		
E-mail:	marcosavila@cbco.com.br		
Co-orientador (a):	Dr. David Leonardo Cruvinel Isaac		
E-mail:	cruvinelisaac@hotmail.com		

3. Informações de acesso ao documento:

Liberação para disponibilização?¹ total parcial

Em caso de disponibilização parcial, assinale as permissões:

Capítulos. Especifique: _____

Outras restrições: _____

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação.

O Sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

Assinatura do (a) autor (a)

Data: ____ / ____ / ____

¹ Em caso de restrição, esta poderá ser mantida por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Todo resumo e metadados ficarão sempre disponibilizados.

ROSANA ZACARIAS HANNOUCHE

**TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA: MEDIDA DA ESPESSURA DO
SUBCAMPO CENTRAL NO EDEMA MACULAR DIABÉTICO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título Doutora em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Pereira de Ávila
Co-Orientador: Prof. Dr. David Leonardo Cruvinel Isaac

**Goiânia
2011**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
GPT/BC/UFG

H246t Hannouche, Rosana Zacarias.
Tomografia de coerência óptica [manuscrito]: medida da espessura do subcampo central no edema macular diabético / Rosana Zacarias Hannouche. – 2011.
85 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Pereira de Ávila.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2011.
Bibliografia.

1. Edema macular diabético. 2. Retinopatia diabética. 3. Coerência óptica – Tomografia. I. Título.

CDU: 617.735-002

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás**

**BANCA EXAMINADORA DA
TESE DE DOUTORADO**

Aluna: Rosana Zacarias Hannouche

Orientador: Prof. Dr. Marcos Pereira de Ávila

Co-Orientador: Prof. Dr. David Leonardo Cruvinel Isaac

Membros:

1. Presidente: Dr. Marcos Pereira de Ávila

2. Dr. David Leonardo Cruvinel Isaac

3. Dr. Eduardo Jorge

4. Dr. José Beniz Neto

5. Dr. Ricardo Antônio Pereira

6. Dr. Roberto Murillo Limongi

OU

7. Dr. Clausmir Zaneti Jacomini

8. Dr. Alan Ricardo Rassi

Data: 29/11/2011

Pai, ao senhor, meu respeito e agradecimento.

AGRADECIMENTOS

Pela misericórdia Divina, por me permitir receber estes ensinamentos que por certo calçarão parte da minha estrada, tenho um sublime agradecimento!

Não teria conseguido chegar até aqui sem o acolhimento dos meus pais (Ilias e Marlene), sem o alicerce e exemplo das minhas irmãs (Luciana, Suzana e Beatriz), sem o amor e as palavras de motivação do meu esposo Leonardo! Isto não tem como ser medido, apenas agradecido! Na minha pequenez, sinto-me amparada por pessoas tão boas, que me ensinaram quase tudo que sei.

Agradeço também pela alegria, amizade e respeito, meus sogros João e Norika, meus cunhados, quase irmãos, Luciano, Donizete, Marcos e Leandro e amadas sobrinhas Amanda, Camilla, Rafaela e Zarria, que completam nossa alegria!

Agradeço a confiança a mim dedicada pelo Professor Doutor Marcos Pereira de Ávila, Professor Titular de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás e Diretor do CEROF/UFG, sobretudo nesta orientação e honroso apoio. De mesma forma e gratidão, agradeço ao Professor Doutor David Leonardo Cruvinel Isaac, pelo apoio e pela co-orientação deste trabalho.

Aos Professores Doutor Eduardo Jorge, Doutor Clausmir Zaneti Jacomini, Doutor Alan Ricardo Rassi, Doutor José Beniz Neto, Doutor Ricardo Antônio Pereira, e Doutor Roberto Murillo Limongi pela orientação valorosa na minha formação.

À Andreia Pereira Dias de Freitas pela contribuição nos cálculos estatísticos desta casuística.

À Cherlyene Teixeira Costa e sua equipe do Instituto Panamericano da Visão e aos funcionários do CEROF pela contribuição para a realização dos exames.

Aos funcionários da Faculdade de Medicina pelo apoio durante o trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	01
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	03
2.1 Retinopatia diabética.....	03
2.2 Edema macular diabético.....	16
2.3 Espessura macular normal e variações.....	19
2.4 Tomografia de coerência óptica de domínio espectral: Cirrus™ SD-OCT..	20
3 OBJETIVOS.....	34
4 METODOLOGIA	35
4.1 Tipo de estudo e cronograma.....	35
4.2 População estudada e critérios de inclusão e exclusão da amostra.....	35
4.3 Coleta de dados.....	36
4.4 Grupo controle.....	36
4.5 Exame oftalmológico.....	37
4.6 Métodos semiológicos utilizados.....	37
4.7 Agrupamento de casos após coleta de dados.....	39
4.8 Métodos estatísticos empregados.....	42
4.9 Pesquisa de iatrogenia.....	42
5 RESULTADOS.....	43
5.1 Amostragem global.....	43
5.2 Distribuição do grupo de casos.....	44
5.3 Grupo controle.....	45
5.4 Distribuição do grupo de casos e do grupo controle e sua correlação com a idade, a ESCC, a acuidade visual, o volume macular e o sexo.....	46
5.5 Distribuição segundo a classificação de RDNP no grupo de casos (RDNP-ETDRS) e sua correlação com a ESCC.....	47
5.6 Distribuição quanto a morfologia do edema macular e sua correlação com a ESCC.....	47
5.7 Distribuição da integridade da MLE e sua correlação com a ESCC.....	48
5.8 Distribuição da acuidade visual corrigida e sua correlação com a ESCC.....	49
5.9 Distribuição da acuidade visual e sua correlação com a morfologia do EMD...	50
5.10 Distribuição quanto à acuidade visual e sua correlação com a integridade	

da MLE.....	50
5.11 Correlação entre o volume macular e a ESCC.....	51
5.12 Correlação entre a acuidade visual e o volume macular.....	51
5.13 Distribuição quanto ao gênero de casos e controles.....	52
5.14 Distribuição quanto ao gênero e sua correlação com a ESCC.....	53
5.15 Distribuição quanto ao gênero e sua correlação com a classificação RDNP.....	53
5.16 Distribuição da idade quanto à faixa etária e sua correlação com a ESCC	54
5.17 Correlação entre a faixa etária e a ESCC.....	54
5.18 Pesquisa de iatrogenia no grupo de casos.....	55
6 DISCUSSÃO.....	56
7 CONCLUSÕES.....	63
8 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	64
REFERÊNCIAS.....	65
ANEXOS.....	72
Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética 1.....	72
Anexo 2: Parecer do Comitê de Ética 2.....	73
Anexo 3: Parecer do Comitê de Ética 3.....	74
Anexo 4: TCLE.....	75
Anexo 5: Normas de publicação dos respectivos periódicos.....	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Conversão da acuidade visual	41
Tabela 2 –	Números de pacientes examinados e selecionados de acordo com critérios para inclusão ou exclusão do estudo....	43
Tabela 3 –	Lista das causas da exclusão do estudo	43
Tabela 4 –	Grupo de casos: pacientes diabéticos com edema macular .	44
Tabela 5 –	Grupo controle: pacientes diabéticos sem edema macular...	45
Tabela 6 –	Parâmetros das variáveis idade, ESCC, acuidade visual e volume macular do grupo de casos e controle	46
Tabela 7 –	Parâmetros da classificação RDNP em relação à ESCC.....	47
Tabela 8 –	Parâmetros da ESCC em relação ao tipo de edema	48
Tabela 9 –	Parâmetros da ESCC em relação à MLE.....	48
Tabela 10 –	Distribuição de casos quanto à acuidade visual corrigida.....	49
Tabela 11 –	Parâmetros da acuidade visual em relação a morfologia do EMD.....	50
Tabela 12 –	Parâmetros da acuidade visual em relação ao MLE.....	50
Tabela 13 –	Distribuição de casos quanto ao gênero.....	52
Tabela 14 –	Parâmetros da ESCC em relação ao gênero.....	53
Tabela 15 –	Parâmetros da classificação RDNP em relação ao gênero ...	53
Tabela 16 –	Distribuição de casos e controles por faixa etária (em anos).	54

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Espessamento retiniano comprometendo o centro da mácula ou dentro das 500 μm do centro da mácula	18
Figura 2 –	Exsudatos duros dentro das 500 μm do centro da mácula se associados a espessamento da retina adjacente	18
Figura 3 –	Espessamento retiniano igual ou maior que 1 DP, parte do qual dentro de 01 DP do centro da mácula	18
Figura 4 –	Aparelho Cirrus TM SD-OCT	22
Figura 5 –	Imagem de scan modo Macular Thickness Analysis	26
Figura 6 –	Mapa 3-D da superfície do EPR e MLI.....	27
Figura 7 –	Imagem de scan macular modo <i>High Definition</i>	29
Figura 8 –	Edema macular cistóide observado no Cirrus TM SD-OCT....	30
Figura 9 –	Descolamento seroso de retina observado no Cirrus TM SD-OCT.....	30
Figura 10 –	Edema difuso de retina observado no Cirrus TM SD-OCT.....	31
Figura 11 –	RDNP moderada.....	38
Figura 12 –	Imagem do exame Cirrus TM SD-OCT de paciente do estudo	39
Figura 13 –	Imagem de paciente do estudo com MLE íntegra.....	40
Figura 14 –	Imagem de paciente do estudo com MLE descontínua.....	41

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Correlação entre a acuidade visual e a ESCC	49
Gráfico 2 –	Correlação entre o volume macular e a ESCC.....	51
Gráfico 3 –	Correlação entre a acuidade visual e o volume macular	52
Gráfico 4 –	Correlação entre a idade e a ESCC.....	54

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

- AAS – Ácido acetilsalicílico.
- AV – Acuidade visual.
- CEPMHA – Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal.
- CEROF – Centro de Referência em Oftalmologia.
- CFN – Camada de fibras nervosas.
- Di – Dioptrias.
- DM – Diabetes mellitus.
- DM1 – Diabetes mellitus tipo 1.
- DM2 – Diabetes mellitus tipo 2.
- DMRI – Degeneração macular relacionada à idade.
- DP – Diâmetro papilar.
- DSR – Descolamento seroso de retina.
- ECA – Enzima conversora de angiotensina.
- EFC – Espessura foveal central.
- EMCS – Edema macular clinicamente significativo.
- EMC – Edema macular cistóide.
- EMD – Edema macular diabético.
- EPR – Epitélio pigmentado da retina ou epitélio pigmentado retiniano.
- ESCC – Espessura do subcampo central da mácula.
- HC – Hospital das Clínicas.
- HAS – Hipertensão arterial sistêmica.
- HbA1c – Hemoglobina glicada.
- IMC – Índice de massa corpórea.
- LogMAR – Teste estatístico de curva de regressão com escala logarítmica de mínimo ângulo de resolução.
- MLE – Membrana limitante externa.
- MLI – Membrana limitante interna.
- mmHg – Milímetro de mercúrio.
- mg/dia – Miligrama por dia.
- mg/dl – Miligrama por decilitro.
- mm – Milímetro.

nm – Nanômetro.

OMS – Organização Mundial de Saúde.

P – Significância estatística.

R^2 – Correlação estatística entre duas variáveis.

RD – Retinopatia diabética.

RDNP – Retinopatia diabética não-proliferativa.

RDP – Retinopatia diabética proliferativa.

SI/SE – Segmentos interno/externo de fotorreceptores retinianos.

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

UFG – Universidade Federal de Goiás.

3D – 3(três) dimensões.

μm – micrometro ou micra.

% – Por cento (indica porcentagem).

- – Menos.

+ – Mais.

\leq – Menor ou igual.

$<$ – Menor que.

$>$ – Maior que.

SIGLAS E ABREVIATURAS EM LÍNGUA ESTRANGEIRA

- ADA – (*American Diabetes Association*) – Associação Americana de Diabetes.
- AGE – (*Advanced Glycation Endproducts*) – Produtos finais de glicosilação avançada.
- BCVA – (*Best-corrected Visual Acuity*) – Melhor acuidade visual corrigida.
- BFGF – (*Basic Fibroblast Growth Factor*) – Fator básico de crescimento de fibroblastos.
- CME – (*Cystoid Macular Edema*) – Edema macular cistoide.
- CSME – (*Clinically Significant Macular Edema*) – Edema macular clinicamente significativo.
- CST – (*Central Subfield Thickness*) – Espessura do subcampo central.
- DCCT – (*The Diabetes Control and Complications Trial*) – Ensaio de controle e complicações do diabetes.
- DRCR – (*Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*) – Pesquisa clínica de retinopatia diabética.
- DRS – (*Diabetic Retinopathy Study*) – Estudo norte-americano para determinar o efeito da fotocoagulação na retinopatia diabética proliferativa.
- DRVS – (*Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study*) – Estudo norte-americano para comparar vitrectomia em hemorragia vítrea recente.
- EDIC – (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) – Epidemiologia das intervenções e complicações do diabetes.
- ET AL. – Abreviação de *et alii*. Expressão latina que significa “e outros”.
- ETDRS – (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) – Estudo clínico norte-americano do tratamento precoce da retinopatia diabética.
- GH – (*Growth Hormone*) – Hormônio de crescimento.
- IGF-1 – (*Insulin-like Growth Factor 1*) – Fator de crescimento semelhante a insulina-somatomedina.
- ILM-RPE – (*Intern Limitant Membran and Retinal Pigment Epithelium*) – Membrana limitante interna e epitélio pigmentado retiniano.
- IRMA – (*Intraretinal Microvascular Abnormalities*) – Anormalidades microvasculares intraretinianas.
- LDL *colesterol* – (*Low- Density Lipoprotein*) – Lipoproteína de baixa densidade.

NPDR – (*Non-Proliferative Diabetic Retinopathy*) – Retirado do estudo ETDRS, referente à classificação de retinopatia diabética não-proliferativa.

OCT – (*Optical Coherence Tomography*) – O tomógrafo ou a tomografia de coerência óptica.

OCT 1 – (*Optical Coherence Tomography*) – Tomografia de coerência óptica de primeira geração.

OCT 2 – (*Optical Coherence Tomography*) – Tomografia de coerência óptica de segunda geração.

OCT 3 ou *Stratus OCT* – (*Optical Coherence Tomography*) – Tomografia de coerência óptica de terceira geração.

PCK – (*Phosphoenolpyruvate carboxykinase*) – Enzima carboxi piruvato quinase.

RTA – (*Retinal Thickness Analyzer*) – Analisador de espessura retiniana.

SD-OCT – (*Spectral Domain*) – Domínio espectral.

SPSS para Windows versão 17.0 – (*Statistical Package for the Social Sciences*) - Programa computacional para análise e cálculos estatísticos.

TD-OCT – (*Time Domain*) – Domínio temporal.

UKPDS – (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) – Estudo prospectivo do diabetes no Reino Unido.

VEGF – (*Vascular Endothelial Growth Factor*) – Fator de crescimento vascular endotelial.

WESDR – (*Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy*) – Estudo de retinopatia diabética de Wisconsin.

RESUMO

O edema macular diabético é a principal causa de perda visual em diabéticos e é caracterizado pelo espessamento retiniano, cuja avaliação é importante para o diagnóstico e conduta da retinopatia diabética. O objetivo deste trabalho foi comparar as medidas da espessura do subcampo central (ESCC), a acuidade visual e o volume macular de pacientes com edema macular diabético (EMD) com diabéticos sem EMD, usando tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT) para análise quantitativa do EMD. Foi realizado um estudo transversal em que foram avaliados 55 pacientes com EMD, selecionados pela biomicroscopia de fundo, de um grupo de 200 pacientes com retinopatia diabética não proliferativa (RDNP). Um grupo de 27 pacientes diabéticos sem edema macular e com exame oftalmológico normal serviu como controle. Mediu-se a espessura do subcampo central (principal variável), a acuidade visual, o volume macular e avaliou-se a idade, o sexo, a classificação RDNP, a integridade da membrana limitante externa (MLE) e a morfologia do edema macular. Realizou-se biomicroscopia com lente de não contato, angiofluoresceinografia e tomografia de coerência óptica de domínio espectral com CirrusTM SD-OCT. Além da estatística descritiva, utilizou-se testes para análise dos resultados: análise de variância, t-Student, qui-quadrado, teste exato de Fisher, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. A relação entre a ESCC e a acuidade visual foi estudada através de análise de regressão linear com escala logarítmica de mínimo ângulo de resolução (logMAR). Registrou-se não haver diferença significativa entre casos e controles nas variáveis idade e sexo. Entretanto, houve diferença significativa para as variáveis ESCC, acuidade visual e volume macular. Foi encontrada correlação significativa entre a gravidade da retinopatia na classificação RDNP e a média da ESCC, sendo que quanto maior a gravidade da retinopatia, maior a ESCC. A maior parte dos pacientes apresentou RDNP moderada. Foi encontrada correlação significativa entre o volume e a ESCC. Pacientes com descolamento seroso apresentaram maior média da ESCC; e aqueles com EMC apresentaram pior acuidade visual. Pacientes com MLE descontínua apresentaram maior média da ESCC e pior acuidade visual. Concluiu-se que o SD-OCT mede quantitativamente a ESCC no EMD e, por identificar individualmente as camadas retinianas, detecta suas mudanças estruturais. Estas medidas podem ser correlacionadas com a função visual e auxiliar na conduta de pacientes com retinopatia diabética.

Palavras-chave: Retinopatia Diabética; Edema Macular Diabético; Tomografia de Coerência Óptica.

ABSTRACT

Diabetic macular edema (DME) is the main cause of visual loss in diabetic patients and is characterized by retinal thickening, whose evaluation is important for the diagnosis and management of diabetic retinopathy. The aim of this research was to measure the central subfield thickness (CST), the best-corrected visual acuity (BCVA) and the macular volume, and compare these data to those of diabetic patients without DME, using spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT), for quantitative analysis of DME. Two hundred patients with nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) were enrolled in a transversal study, from which 55 eyes with macular edema were detected by fundus biomicroscopy. Twenty seven diabetic patients without DME and with normal ophthalmological exam served as control group. Measurements of CST (main variable), BCVA and macular volume were taken, considering the variables age, gender, NPDR classification, external limitant membrane (ELM) integrity and type of DME. Biomicroscopy with noncontact lens, fluorescein angiography and spectral optical coherence tomography were performed using CirrusTM SD-OCT. Besides descriptive statistics, additional tests were applied to analyze the results, such as variance analysis, t-Student, chi-square, Fischer's exact test, Mann-Whitney and Kruskal-Wallis. The relation between CST and BCVA was studied by linear regression, with logarithmic scale of minimal angle of resolution (logMAR). It was found that there is no significant difference between case and control groups for the variables age and gender. However, there was significant difference for variables CST, BCVA and macular volume. It was found significant correlation between retinopathy severity according to NPDR classification and the mean value of CST, which is the greater the retinopathy severity, the greater the CST. Most of the patients presented moderate NPDR. A strong correlation between macular volume and CST was found. Patients with serous retinal detachment presented higher mean value of CST, and those with CME presented worse BCVA. Patients with disrupted ELM showed greater mean value of CST and worse BCVA. It was concluded that SD-OCT allows quantitative measurement of CST in DME and, for identifying the retinal layers individually, also detects retinal structural changes and correlates them to visual functions.

Keywords: Diabetic Retinopathy; Diabetic Macular Edema; Optical Coherence Tomography.

1 INTRODUÇÃO

O edema macular diabético (EMD) é a principal causa de perda visual em pacientes diabéticos e o tempo de duração da doença mostrou ser o principal fator de risco para o surgimento da retinopatia diabética (RD) (KLEIN et al., 1984, ITOI et al., 2008, GRENGA et al., 2008). A incidência do EMD aumenta com a duração do diabetes e a sua presença eleva o risco de perda visual moderada de 3,25% para 30% a 50% em olhos com retinopatia diabética não proliferativa (RDNP), dependendo do nível da acuidade visual inicial (VIRGILI et al., 2007). O controle glicêmico adequado é, por sua vez, capaz de adiar e/ou prevenir esse dano relacionado à doença, no entanto, frequentemente a RD é diagnosticada e tratada tardiamente quando as alterações que prejudicam a visão já estão estabelecidas. (VUJOSEVIC et al., 2009).

Em um esforço para detectar precocemente a RD, recomenda-se exame clínico anual do fundo de olho. Contudo, menos da metade dos doentes recebem tais cuidados, seja por diferenças sócio-econômicas, geográficas ou culturais (VUJOSEVIC et al., 2009). Portanto, existe uma clara e crescente necessidade de se criar diferentes estratégias para a detecção precoce do EMD.

A fisiopatologia mais aceita para o surgimento da RD é a disfunção microvascular. Alterações no metabolismo da glicose levam a alterações nos capilares retinianos e à quebra da barreira hematorretiniana interna, resultando em microaneurismas, hemorragias e exsudatos. Estas alterações levam ao espessamento retiniano, detectável ao OCT (do inglês *Optical Coherence Tomography*) (HANNOUCHE; ÁVILA, 2009).

A detecção do edema macular evoluiu com o desenvolvimento de sistemas de captura de imagens digitais de alta resolução. Atualmente, além dos métodos de observação da retina por oftalmoscopia e biomicroscopia com lentes de contato, e detecção e localização de anormalidades microvasculares intrarretinianas ou IRMA (do inglês *intraretinal microvascular abnormalities*) através da angiografia fluoresceínica e da autofluorescência, tornou-se possível quantificar o edema através do OCT.

A partir dos trabalhos de Huang (1991) houve uma grande evolução na tecnologia aplicada à oftalmologia com o desenvolvimento da tomografia de coerência óptica. O exame de tomografia de coerência óptica com fins diagnósticos gera imagens com alto grau de reprodutibilidade através de cortes transversais da retina. A utilização

da tomografia de coerência óptica difundiu-se na rotina do oftalmologista após consecutivos ensaios e trabalhos demonstrarem a valiosa contribuição desse aparelho na detecção de doenças. Além de confirmar impressões diagnósticas, o OCT permite monitorar o tratamento do edema macular e acompanhar a progressão da doença (BROWNING; FRASER, 2008).

Desde 2004, em meio a utilização dos aparelhos de domínio temporal (TD-OCT), surge o OCT de domínio espectral (SD-OCT), melhorando o valor clínico da avaliação de olhos com doenças maculares, dentre elas a RD. No entanto, a presença do EMD não necessariamente sugere redução na acuidade visual (BROWNING; FRASER; CLARK, 2007). O reconhecimento do EMD pode mudar a conduta do oftalmologista, integrando o diagnóstico à decisão do tratamento, estabelecendo parâmetros para fotocoagulação ou utilização de antiangiogênicos, e com melhores resultados funcionais. As características técnicas do SD-OCT permitem melhor identificação das camadas retinianas e das alterações infiltrativas intra e sub-retinianas característicos do EMD e observação das alterações nas fases iniciais.

Este estudo pretende medir, pelo SD-OCT, a espessura do subcampo central (ESCC) no EMD em pacientes com RDNP, comparando-a aos dados clínicos do exame oftalmológico.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Retinopatia diabética

A RD é uma das complicações vasculares do diabetes mellitus (DM), cuja progressão e gravidade estão relacionadas ao controle metabólico do paciente. No Brasil existem cerca de 11,5 milhões de diabéticos, dos quais 5,5 milhões apresentam retinopatia. Estima-se que a RD seja responsável por 4,8% (1,8 milhão) dos 37 milhões de cegos no mundo (OMS, 2005).

Habitualmente, o diabetes está associado à hipertensão arterial sistêmica, à dislipidemia, à obesidade e à resistência insulínica. Um rigoroso controle glicêmico pode prevenir doenças coronarianas e complicações microvasculares. A redução da glicemia mantendo valores da hemoglobina glicada (HbA1c) próximos aos valores de referência (7%), diminui as complicações oftalmológicas em 76% (LEITE et al., 2001).

Os fatores de risco para a progressão da RD são destacados a seguir:

- **Duração do diabetes**

O aparecimento e a progressão da RD, bem como a gravidade, estão associados ao tempo de duração da doença. No DM1 (diabetes mellitus tipo 1) determina-se com facilidade sua duração, no entanto, no DM2 (diabetes mellitus tipo 2) isto não acontece. Estima-se que nos pacientes diabéticos tipo 2 a doença já esteja presente há cerca de 4 a 7 anos em relação à época do diagnóstico. Isto explica o porquê da presença de RD na ocasião do diagnóstico no DM2 (ESTEVEZ et al., 2008). A retinopatia aparece em cerca de 90% dos diabéticos tipo 1 após 30 anos de diabetes. Nos diabéticos tipo 2, 60% vão apresentar retinopatia após 15 anos de doença, 25% dos pacientes irão apresentar retinopatia diabética proliferativa (RDP) e 5% serão legalmente cegos após 25 anos de doença (TALEB; ÁVILA; MOREIRA, 2009; MOREIRA et al., 2003).

No estudo observacional e prospectivo WESDR (*Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy*) demonstrou-se um aumento da prevalência da RD com maior tempo de DM. A RDP apresenta forte associação com a duração do DM, aparecendo em 1,2% nos pacientes diabéticos com menos de 10 anos de doença e em 67% naqueles com diabetes há mais de 35 anos. A prevalência de RDP nos pacientes diabéticos tipo 1 foi de 2% com 2 anos de doença e de 97,5% nos doentes com mais de

15 anos. Nos diabéticos tipo 2 não usuários de insulina, a prevalência de RD foi de 23% em pacientes com 2 anos de diabetes e 57,3% nos pacientes com 15 anos ou mais de doença. Nos usuários de insulina, considerando os mesmos tempos de duração, a prevalência de RD foi de 30% nos pacientes DM1 e 84,5% nos pacientes DM2 (KLEIN; KLEIN; MOSS, 1994). O estudo WESDR concluiu ainda, ao examinar os 25 anos de incidência cumulativa de prejuízo visual em diabéticos tipo 1, que o dano visual está fortemente associado com a gravidade da retinopatia e à presença de edema macular na primeira avaliação do paciente (KLEIN et al., 2010).

- Controle glicêmico

Diversos estudos demonstram que um adequado controle da glicemia pode reduzir o risco de instalação e progressão da RD. No estudo multicêntrico DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) 1441 pacientes diabéticos tipo 1, sendo 726 pacientes sem RD e 715 com RD leve, foram randomizados para tratamento convencional (insulina subcutânea 1 a 2x ao dia) ou para controle glicêmico intensivo (infusão de insulina subcutânea contínua ou 3 ou mais doses de injeção de insulina ao dia), por um período de 4 a 9 anos, e submetidos a retinografias estereoscópicas a cada 6 meses. O grupo sob tratamento intensivo apresentou valores significativamente menores de HbA1c. O uso de insulina intensivo também diminuiu o risco de progressão da retinopatia pré-existente em 32,1% e o aparecimento de RD em 42% naqueles pacientes sem qualquer lesão aparente de retinopatia, quando comparado ao tratamento convencional. No entanto, mesmo nestes pacientes com tratamento intensivo, a retinopatia apareceu no decorrer destes 9 anos. No grupo em tratamento intensivo e com retinopatia, o risco de progressão da RD também reduziu em 54%, e em 4 anos de estudo os pacientes submetidos aos dois tipos de tratamento, convencional ou intensivo, apresentaram valores similares de HbA1c, e a prevalência de RD grave permaneceu menor neste último grupo (DCCT, 1993).

Dando continuidade ao estudo DCCT, o EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) mostrou que no grupo que havia se submetido ao controle glicêmico intensivo, a incidência de nefropatia e RD, a necessidade de fotocoagulação, a presença do edema macular e da RDP manteve-se menor quando comparado ao tratamento convencional (DCCT, 2000).

O estudo randomizado UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), objetivando avaliar o controle estrito da glicemia e pressão arterial no desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares, acompanhou 4209 pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Após 10 anos de acompanhamento, observou-se nos pacientes tratados intensivamente melhor controle glicêmico, redução de 37% do risco de aparecimento de qualquer lesão microvascular, incluindo hemorragia vítrea e diminuição da necessidade de fotocoagulação a laser, quando comparados ao tratamento convencional (STRATTON et al., 2000). Concluiu-se também que para cada ponto percentual de redução nos valores de hemoglobina glicada, houve 35% de redução do risco de complicações microvasculares além de um maior risco de progressão da RD. Nos pacientes com valores mais elevados de HbA1c (UKPDS, 1998). Ambos os estudos, DCCT e UKPDS, concluíram que o tratamento intensivo com insulina não preveniu completamente da retinopatia, no entanto, reduziram o risco de progressão da doença.

No WESDR, 2366 pacientes com DM foram avaliados durante 10 anos. A hemoglobina glicada inicial foi o fator de risco mais importante para instalação e progressão da RD. Pacientes com valores de HbA1c 1,5 vez acima do valor de referência do método utilizado, apresentavam 2,5 vezes mais chance de apresentar RDNP grave e RDP, comparados aos que tinham a HbA1c até 1,3 vez o valor de referência. O estudo mostrou que para diabéticos tipo 1 cada ponto percentual de diminuição no valor da hemoglobina glicada foi associado a uma melhora da RD de 41% (ESTEVEZ et al., 2008).

O WESDR, ao final de 25 anos de estudo em diabéticos tipo 1 correlacionou fortemente o controle glicêmico à incidência de perda visual (KLEIN et al., 2010). Controlados outros fatores, cada ponto percentual de aumento do nível de HbA1c foi associado com um aumento de 28% do dano visual. No início e ao longo do estudo a HbA1c foi fortemente associada à incidência de EMD. Diante desta conclusão, o estudo WESDR, concordando com o DCCT, demonstrou o efeito benéfico do controle intensivo da glicemia na redução da incidência de edema macular em pessoas com diabetes tipo 1. A conclusão deste e de outros estudos é que o melhor controle glicêmico diminui o risco de desenvolvimento e progressão da RD e a incidência da perda visual (KLEIN et al., 2009).

- **Nefropatia diabética**

A nefropatia diabética acomete de 20% a 30% dos portadores de DM e é estimada pela microalbuminúria renal (ADA, 2002a). Vários estudos mostram a associação entre nefropatia e RD. Um rigoroso controle da glicemia reduz a incidência de ambas (ADA, 2002b, 2002c). No estudo WESDR, pacientes com DM1 que apresentavam microalbuminúria tiveram um aumento de 95% no risco de desenvolver edema macular. Esta associação também está presente nas fases iniciais da nefropatia diabética. Nos pacientes com DM2, a microalbuminúria aumenta em 3,3 vezes a chance de se ter RD. Estudo em diabéticos tipo 1 mostrou que embora um grande número de pacientes com RD não apresentasse nefropatia, todos os pacientes com insuficiência renal apresentavam RDP (DYCK et al., 1993). A prevalência de proteinúria maciça também foi observada em portadores de RD mais grave (BOELTER et al., 2003).

O estudo WESDR concluiu que a proteinúria, independente da glicemia ou da pressão sanguínea, está associada à incidência de EMD. A prevalência da nefropatia diabética, seja ela manifestada por microalbuminúria ou proteinúria maciça, está associada à incidência e progressão da RD (KLEIN et al., 2009).

- **Hipertensão arterial sistêmica**

O estudo UKPDS, num seguimento de 9 anos de 1148 hipertensos com diabetes tipo 2, mostrou que o controle intensivo da pressão arterial sistêmica foi acompanhado de redução de 47% do risco de perda visual, do risco de progressão da retinopatia e das complicações microvasculares, diminuindo a necessidade de fotocoagulação. O melhor controle pressórico também mostrou ter um efeito protetor no surgimento de edema macular. Foi também comparado, neste estudo, o uso de beta bloqueador e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) no controle da pressão arterial. Os benefícios foram similares nos dois grupos sugerindo que a melhora do resultado se devia mais ao controle da pressão arterial do que ao medicamento utilizado (UKPDS, 1998).

No WESDR, 996 pacientes com DM1 foram acompanhados por 14 anos. A pressão arterial sistólica mostrou associação com a progressão da RDP com risco relativo de 2,06 para valores de pressão entre 135 e 221 mmHg. A pressão diastólica foi associada com o desenvolvimento da RD (risco relativo de 1,20 para valores de pressão entre 86 e 117 mmHg), com a progressão da RDP (risco relativo de 2,56 para valores

entre 86 e 117 mmHg) e com a incidência de edema macular (risco relativo de 1,76 para valores entre 86 e 117 mmHg) (KLEIN et al., 1984). A associação entre níveis pressóricos com a RD no DM1 foi confirmada após 4 anos de acompanhamento, quando se observou o aumento de 91% no risco de desenvolver RDP e 40% no risco de desenvolver edema macular em pacientes com pressão arterial diastólica maior que 70mmHg (JANKA et al., 1989). No DM2 o controle da pressão arterial mostrou-se igualmente importante. Ao avaliar 1158 diabéticos tipo 2 por 7,5 anos, concluiu-se que o tratamento intensivo da pressão arterial mostrou associação com a redução do risco de progressão da RD em 34%, reduzindo a necessidade de fotocoagulação a laser (UKPDS, 1998).

Através do estudo WESDR observou-se, após 25 anos, que a hipertensão sistêmica associada ao maior prejuízo visual não foi inesperada. Neste estudo, a presença de hipertensão foi associada com um aumento de 73% do risco de incidência de RDP. Apesar de controvérsias a despeito do edema macular, o controle intensivo da pressão sanguínea tem mostrado ser benéfico na redução da morbidade (infarto do miocárdio, derrame vascular cerebral e nefropatia) e da mortalidade (KLEIN et al., 2010). A pressão sistólica, mas não a presença de hipertensão, foi associada com a incidência de edema macular. Entretanto, outros estudos controlados e randomizados mostraram que a redução da pressão sanguínea tem um efeito benéfico na progressão da RD e na redução da perda visual em diabéticos tipo 2, porém o efeito não parece ser similar em diabéticos tipo 1 (KLEIN et al., 2009).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é 2 vezes mais frequente na população de diabéticos e desempenha um importante papel na patogênese da RD. Em diabéticos, existe hiperperfusão do leito capilar em vários tecidos. Com o aumento da pressão arterial, ocorre o aumento da pressão intraluminal, o que piora o extravasamento da rede vascular, favorecendo a filtração de proteínas plasmáticas e sua deposição na membrana basal capilar, que por sua vez contribui para o dano vascular e isquemia retiniana, aumentando o risco de aparecimento e progressão da RD (BOELTER et al., 2003).

A HAS é um fator de risco independente e importante para a instalação e progressão da RD, e seu controle reduz a necessidade de fotocoagulação retiniana (BOELTER et al., 2003).

- **Dislipidemia**

Os estudos WESDR e ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) descreveram o papel da hipercolesterolemia na RD. O WESDR observou que altos níveis de colesterol estavam associados a uma maior presença de exsudatos duros em pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2 usuários de insulina. O ETDRS (1990, 1991), após acompanhamento de 7 anos de 2709 pacientes diabéticos tipos 1 e 2, mostrou que um valor de colesterol maior que 240mg/dl (miligramas por decilitro) aumentou 2 vezes o risco de aparecimento de exsudatos duros e aumentou o risco de perda visual em 50% quando comparado aos valores abaixo de 200mg/dl. Um resultado similar foi encontrado para o LDL colesterol (do inglês *low density lipoprotein*) maior que 160mg/dl comparado a taxas menores que 130mg/dl (BOELTER et al., 2003).

O estudo DCCT avaliou em 2004 a associação entre a severidade da retinopatia, exsudatos duros e lipídios séricos. Os dados sugeriram que a diminuição dos lipídios séricos poderia reduzir o risco de perda visual (SOUSA NETO, 2008). Alguns autores ressaltam ainda que o tratamento da dislipidemia diminui o risco de edema macular clinicamente significativo (EMCS) (FONG et al., 2003).

- **Puberdade e gravidez**

Em diabéticos tipo 1, a RD habitualmente não se inicia antes da puberdade, o que sugere uma relação com os hormônios sexuais e de crescimento. Geralmente, o rastreamento da RD não é necessário antes de 10 anos de idade. No entanto, a duração da fase pré-puberal parece ser importante no aparecimento das complicações microvasculares (BOELTER et al., 2003). O início do DM antes dos 15 anos de idade é considerado fator de risco independente para RD e apresenta maior necessidade de fotocoagulação (AGARDH; TORFFVIT; AGARDH, 1989). A prevalência de RD em pacientes com diagnóstico antes dos 5 anos de idade é de 11% e naqueles com diagnóstico entre 15 e 19 anos de idade é de 48% (KULLBERG et al., 2002).

A retinopatia pode ser acelerada na gravidez ou em função das mudanças no metabolismo. O agravamento das complicações microvasculares na gestação se deve a alguns fatores como rápida instituição de rígido controle glicêmico, fatores de crescimento, hipertensão arterial sistêmica e sobrecarga hemodinâmica. A progressão da RD nas diabéticas tipo 1 é particularmente importante porque estas apresentam maior

prevalência de alterações retinianas pré-existentes. Gestantes diabéticas tipo 1 tem 2,3 vezes maior chance de progressão da RD comparadas com não gestantes, independente dos valores da HbA1c, da duração do diabetes e da pressão arterial (KLEIN; MOSS; KLEIN, 1990).

O DCCT confirmou o papel da gestação como fator de risco independente para progressão da RD, observando um risco 1,63 a 2,48 vezes maior de desenvolvimento ou progressão da RD em grávidas quando comparadas a não grávidas. Este risco foi maior no segundo trimestre da gestação até o fim do primeiro ano pós-parto (DCCT, 2000). O estudo também comparou a progressão da RD em 180 diabéticas tipo 1, grávidas, com 500 diabéticas tipo 1 que não engravidaram, por 6,5 anos. Houve um maior risco de piora da RD tanto nas pacientes que estavam sob tratamento intensivo como sob tratamento convencional previamente à gestação, com maior risco relativo neste último grupo (BOELTER et al., 2003).

Como salientado, a gestação é um fator de risco para progressão da RD e um sistemático controle da glicemia e da pressão arterial deve ser feito antes mesmo da gestação ocorrer.

- **Obesidade**

Na síndrome plurimetabólica (hipertensão arterial sistêmica, obesidade, dislipidemia, microalbuminúria), a obesidade representa um estado de resistência insulínica. A associação entre resistência insulínica e RD pode ser sugerida por alguns fatores, dentre eles: maior índice de massa corpórea (IMC), maiores doses de insulina, diagnóstico mais tardio com pior controle glicêmico inicial, dislipidemia e maior viscosidade sanguínea. Encontrou-se associação entre as complicações microvasculares do DM e a síndrome plurimetabólica. Uma associação positiva da RD com IMC foi demonstrada pelo UKPDS em diabéticos tipo 2; no entanto, ainda não está bem clara a associação da obesidade com a RD. Em diabéticos tipo 1 valores elevados de IMC foram associados à RD, independente da duração da doença e do controle metabólico (ZHANG et al., 2001). Pacientes diabéticos tipo 2 portadores de síndrome metabólica apresentaram maior frequência de RD grave (BOELTER et al., 2003).

- **Genética**

Apesar da hiperglicemia sustentada, a hipertensão arterial e a longa duração do diabetes serem os fatores mais importantes no desenvolvimento da RD, nem todos os pacientes que apresentam estas alterações a desenvolvem, o que nos leva a pensar que fatores genéticos também estejam associados à RD. Pacientes hispânicos e afro-americanos apresentam maior frequência de RD quando comparados com caucasianos. Ou seja, nestes pacientes a suscetibilidade genética pode ser importante (EMANUELE et al., 2005).

- **Gênero**

Homens diabéticos tipo 1 com mais de 10 anos de doença têm uma prevalência 30% maior de RD que mulheres. Em DM2, a perda visual grave decorrente da RD também é maior em homens. Também, o sexo masculino esteve entre os fatores de risco ligados à progressão da RD no estudo UKPDS, dos pacientes que já apresentavam algum grau de RD no início do estudo (MATTHEWS et al., 2004).

- **Tabagismo**

O estudo WESDR constatou não haver correlação entre o ato de fumar e a incidência e progressão da RD ou do edema macular. Contudo, segundo o estudo, o tabagismo deve ser evitado, pois está relacionado a maior mortalidade e a outras complicações sistêmicas. Teoricamente, o hábito de fumar seria nocivo à retina devido aos efeitos isquêmicos do monóxido de carbono, ao aumento da agregação plaquetária e à vasoconstrição. No entanto, em vários estudos prospectivos o tabagismo mostrou não ser fator de risco ou fator de proteção para o desenvolvimento de RD (KLEIN et al., 2009).

- **Álcool**

O álcool pode se relacionar a um aumento dos níveis pressóricos e a um mau controle glicêmico, mas não é fator de risco para o desenvolvimento de RD (BOELTER et al., 2003).

- **Atividade física**

O estudo WESDR avaliou a relação da atividade física e o risco de microangiopatias em diabéticos tipo 1. Observou-se que em mulheres com história de atividade física atual ou na adolescência, a prevalência de RDP foi menor quando comparada com mulheres sedentárias. Em homens, isto não foi observado. O estudo concluiu que apesar do consenso que a atividade física pode ter um efeito benéfico nas complicações do diabetes, as atividades físicas extenuantes que provoquem a manobra de Valsalva, golpes ou choques com a cabeça, devem ser evitados pelo risco de hemorragia vítrea ou descolamento tracional de retina (BOELTER et al., 2003).

- **AAS (Ácido acetilsalicílico)**

De acordo com a Associação Americana de Diabetes, pacientes diabéticos com retinopatia podem utilizar ácido acetilsalicílico (AAS) em doses de até 625mg/dia (miligramas por dia) ou agentes trombolíticos, pois seu uso não está associado ao aumento na incidência de hemorragia vítrea ou ao aumento do risco de aparecimento ou progressão de RD (ADA, 2002d).

2.1.1 Fisiopatologia

A patogênese da doença retiniana não está totalmente esclarecida e envolve alterações bioquímicas e estruturais.

- **Alterações bioquímicas**

Sabe-se que a hiperglicemia crônica é o mais importante fator para o aparecimento e progressão da RD. Os mecanismos relacionados à hiperglicemia são listados a seguir:

- *Alteração na expressividade de genes.* Via do sorbitol: as expressões genéticas das enzimas aldose redutase e sorbitol desidrogenase são reguladas pela hiperglicemia crônica, ou seja, a glicose em altos níveis é reduzida a sorbitol. Esta reação é lenta em algumas células, como o epitélio do cristalino e endotélio vascular, gerando aumento do sorbitol em níveis de

toxicidade com espessamento da membrana basal dos capilares e formação de catarata precoce, notada em diabéticos.

- *Ligação não-enzimática de açúcares a proteínas.* Glicosilação não-enzimática: as moléculas de glicose ligam-se enzimaticamente a proteínas, formando proteínas AGE (do inglês *advanced glycation endproducts*). A mudança estrutural das proteínas atua nas células e na matriz extracelular e permitem instalar as complicações crônicas do diabetes como microtromboses, isquemia e neovasos.
- *Aumento no estresse oxidativo com excesso de produtos finais de oxidação.* Diaglicerol, PCK (do inglês *Phosphoenolpyruvate carboxykinase* carboxi) e VEGF (do inglês *vascular endothelial growth fact*): a hiperglicemia crônica leva ao acúmulo de diaglicerol nas células da retina, ativando e aumentando a atividade da PCKa, cuja isoforma parece mediar as ações do VEGF. O VEGF, que tem sua síntese estimulada pela hipóxia, atua como o principal fator angiogênico na retina, fosforilando as proteínas das junções apertadas das células endoteliais vasculares, causando o aumento da permeabilidade vascular (AIELLO et al., 1994). As células retinianas sintetizam outros fatores de crescimento, como o BFGF (do inglês *basic fibroblast growth fact*), que parece ter um papel na neovascularização retiniana e atua sinergicamente com o VEGF.
- *Infiltração de células inflamatórias e produção de citocinas na retina de diabéticos.* O aumento dos níveis de IGF-1 (do inglês *insulin-like growth factor 1*) sob influência do GH (do inglês *growth hormone*) facilita a mitogênese e parece se relacionar ao aparecimento de RDP em diabéticos tipo 1. Dentre os argumentos que sustentam a influência do GH e do IGF-1 na RDP incluem o fato da doença não ocorrer antes da puberdade, a hipofisectomia cirúrgica ou por irradiação terem sido utilizadas com sucesso para casos que não responderam à fotocoagulação, os níveis séricos e do vítreo de IGF-1 estarem aumentados em diabéticos tipo 1 com RDP e, além destes fatores, diabéticos tipo 1 terem piora da RD após rápido controle glicêmico, acompanhado de aumento dos níveis séricos de IGF-1. Além disso, ocorre piora da RD durante a gravidez, época em há um aumento da liberação de GH. Também ocorrem maior ativação leucocitária retiniana com liberação de citocinas inflamatórias e aumento da aderência dos

leucócitos às paredes dos capilares retinianos, o que leva à estase e oclusão capilar, resultando em hipóxia (MOTTA; COBLENTZ; MELO, 2008).

- **Alterações estruturais**

As alterações iniciais microestruturais são o espessamento da membrana basal e a diminuição do número de pericitos (células mesoteliais que envolvem o endotélio de capilares e vênulas e inibem a vasoproliferação retiniana). A membrana basal atua inibindo a proliferação endotelial no controle da permeabilidade seletiva. O espessamento da membrana basal afasta os pericitos do endotélio vascular, e os vasos então reduzidos favorecem a dilatação dos capilares formando aneurismas. A dilatação capilar torna-os permeáveis ao plasma, cujo extravasamento leva ao edema retiniano. O enfraquecimento da parede no microaneurisma faz com que este se rompa causando hemorragia retiniana. O acúmulo de fibrina nos aneurismas oclui os vasos e agrava a hipóxia, que gradualmente causa isquemia da camada de fibras nervosas, resultando em bloqueio do fluxo axoplasmático e aparecimento de exsudatos algodinosos. Outros sinais de hipóxia são as dilatações e irregularidades dos capilares, conhecidas como IRMA, e as alterações observadas nas vênulas, conhecidas como *beading* (aspecto de veias em rosário) e *looping* (desvio da vênula em forma de laço).

A etapa seguinte é a formação de neovasos, seguida de proliferação fibrosa. Nos estágios mais avançados da doença ocorre regressão do sistema vascular, contratura do tecido conjuntivo, espessamento do vítreo, tração vítreoretiniana, hemorragia vítrea, descolamento de retina, retinosquise e alterações fibróticas (MOTTA; COBLENTZ; MELO, 2008).

2.1.2 Classificação da retinopatia diabética

A retinopatia diabética pode ser classificada em RDNP e RDP (WILKINSON et al., 2003).

A classificação modificada da RDNP pode ser descrita em 3 tipos:

- **RDNP leve**

Olhos que apresentam microaneurismas e/ou hemorragias intrarretinianas puntiformes, em menos de quatro quadrantes do fundo do olho.

- **RDNP moderada**

Olhos com microaneurismas e/ou hemorragias retinianas leves (puntiformes) ou moderadas (tipo ponto e mancha- do inglês *dot and blot*) em quatro quadrantes, ou se apresentarem IRMA, em qualquer dos quadrantes e/ou veias em rosário em um dos quadrantes.

- **RDNP grave**

Olhos com microaneurismas ou hemorragias intrarretinianas graves em todos os quadrantes, veias em rosário em dois ou mais quadrantes e IRMA em um quadrante.

A RDP é caracterizada pela presença dos seguintes achados:

- Neovascularização do disco óptico;
- Neovascularização da retina;
- Neovascularização de íris;
- Hemorragia vítrea;
- Hemorragia pré-retiniana;

- **RDP de alto risco**

São consideradas RDP de alto risco a presença de:

- Neovascularização do disco óptico igual ou maior do que 1/4 ou 1/3 do diâmetro papilar (DP);
- Neovascularização do disco óptico se acompanhado de hemorragia vítrea;
- Neovascularização de retina igual ou maior que 1/2 DP se associado a hemorragia vítrea.

2.1.3 Tratamento da retinopatia diabética

Cinco grandes estudos multicêntricos estabeleceram critérios para o acompanhamento da RD. São eles: DRS (*Diabetic Retinopathy Study*), ETDRS, DRVS (*Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study*), DCCT e UKPDS, a seguir apresentados:

- **DRS**

Definiu RDP de alto risco. Mostrou que a panfotocoagulação reduz o risco de perda visual grave na RDP. As principais conclusões deste estudo foram: 1. A fotocoagulação reduziu o risco de perda visual grave (acuidade visual menor que 5/200 em duas visitas consecutivas com 4 meses de intervalo) em 50% ou mais; 2. Moderado risco de redução da acuidade visual com laser. O risco com xenônio foi maior que o de argônio; 3. O benefício do tratamento supera os riscos para olhos com RDP de alto risco (ETDRS, 1991).

- **ETDRS**

Estabeleceu o momento de realizar a panfotocoagulação na RD e mostrou que a fotocoagulação focal reduz o risco de perda visual grave em 50% no EMCS. Mostrou que tanto a panfotocoagulação precoce, quanto o acompanhamento do paciente, logo que a RDP de alto risco se desenvolva, foram efetivos para reduzir o risco de perda visual grave. Assim, a panfotocoagulação deve ser indicada tão logo se estabeleça a RDP de alto risco. As principais conclusões deste estudo foram: 1. Fotocoagulação focal (laser direto nos locais de vazamento e em grade para vazamento difuso) reduziu o risco de moderada perda visual, aumentando a chance de melhora da acuidade visual; 2. Panfotocoagulação precoce com ou sem fotocoagulação focal evoluíram com baixas taxas de perda visual; 3. Fotocoagulação focal deve ser considerada nos olhos com EMCS; 4. Panfotocoagulação não está indicada para RDNP leve a moderada, mas deve ser considerada se a retinopatia atingir alto risco (ETDRS, 1987, 1991).

- **DRVS**

Estabeleceu informações sobre o momento mais oportuno para indicar a vitrectomia em pacientes diabéticos tipos 1 e 2 que apresentam hemorragia vítrea ou RDP grave em olhos com visão útil. A chance de se obter melhora da acuidade visual aumenta com a intervenção precoce em pacientes diabéticos tipo 1 com neovascularização intensa (DRVS, 1990).

- DCCT

Avaliou a resposta na evolução da RD com tratamento intensivo de insulina. Os achados deste estudo foram: o tratamento intensivo com insulina reduz o risco do início da retinopatia, retarda a progressão e diminuiu a necessidade de tratamento com laser (DCCT, 1995a, 1995b).

2.2 Edema macular diabético

O edema macular é a principal causa de perda visual em diabéticos, e é caracterizado por espessamento retiniano. A presença de microaneurismas e o vazamento retiniano podem estar relacionados, porém nem sempre são os fatores causais do espessamento retiniano. O edema pode ser vasogênico ou citotóxico. O vasogênico surge da quebra da barreira hematorretiniana e o fluido é predominantemente extracelular. Neste tipo de edema há um aumento da permeabilidade vascular, cujo resultado é o acúmulo de fluidos dentro da retina que resulta no espessamento. O citotóxico é um edema celular que pode resultar de uma variedade de perturbações no diabetes, como a isquemia e, nem sempre, coincide com áreas de microaneurismas e vazamento (BLAIR et al., 2008).

A incidência e prevalência do edema macular aumentam com a maior duração do diabetes e com o aumento da gravidade da retinopatia (ALKURAYA; KANGAVE, 2005). A duração do edema parece ser importante para o prognóstico visual (OTANI; KISHI; MARUYAMA, 1999).

Embora a patogênese do EMD não seja completamente conhecida, existem evidências que fatores reguladores da inflamação contribuem para a quebra da barreira hematorretiniana interna no diabetes. Tanto a RD quanto o EMD são acompanhados de elevados níveis de citocinas que contribuem para a regulação das respostas inflamatórias. O estudo de Funatsu et al. (2009) concluiu que os níveis de fatores inflamatórios no vítreo, especialmente VEGF, foram significativamente mais altos em pacientes com EMD comparados aos não diabéticos ou diabéticos sem retinopatia, sendo que maiores níveis destes fatores no vítreo correlacionavam com maior espessura retiniana no centro da fóvea e tinham grande influência na gravidade do EMD.

Existe correlação entre melhor acuidade visual corrigida e o espessamento retiniano. No entanto, tem sido mostrado na prática clínica que a presença do edema

macular não necessariamente impede uma boa visão. Diversas modalidades terapêuticas têm sido investigadas como novos métodos de fotocoagulação a laser, vitrectomia, injeção intravítrea de bevacizumabe, ranibizumab ou triancinolona. A eficácia destas terapias pode ser avaliada pela melhor acuidade visual corrigida ou pela medida da espessura macular pelo OCT. No entanto, a redução na espessura macular após o tratamento pode não ser traduzida em melhora na acuidade visual, o que sugere que a espessura macular é apenas um dos fatores que afetam a visão (OTANI; YAMAGUCHI; KISHI, 2010).

O EMD se inicia com o edema intracitoplasmático das células de Muller. Estudos histopatológicos mostram que no edema macular as camadas plexiforme externa e de fibras de Henle estão edemaciadas. Se o edema persiste, ocorre necrose das células de Muller. Necrose destas células e das células neurais adjacentes levam a formação de cavidades cistóides na retina. Largos espaços cistóides podem envolver toda a retina.

A tomografia de coerência óptica é capaz de fazer uma correlação clínico-patológica do edema macular e permite seguir suas mudanças estruturais.

2.2.1 Classificação do EMCS

O edema de mácula é classificado pelo ETDRS baseado em três sinais (A, B, C) vistos na biomicroscopia do fundo de olho, listados a seguir:

A: Espessamento localizado dentro da área de 500µm (micrometros) do centro da fóvea presente na zona avascular da mácula (Figura 1).

B: Exsudato duro localizado na fóvea ou dentro da área de 500µm do centro foveal na zona avascular se associados a espessamento da retina adjacente (Figura 2).

C: Área de edema macular equivalente a de um disco papilar ou maior, com área dentro de um raio de 1 DP com origem no centro da mácula (Figura 3).

A presença de um dos três sinais acima referidos é indicativa de EMCS.

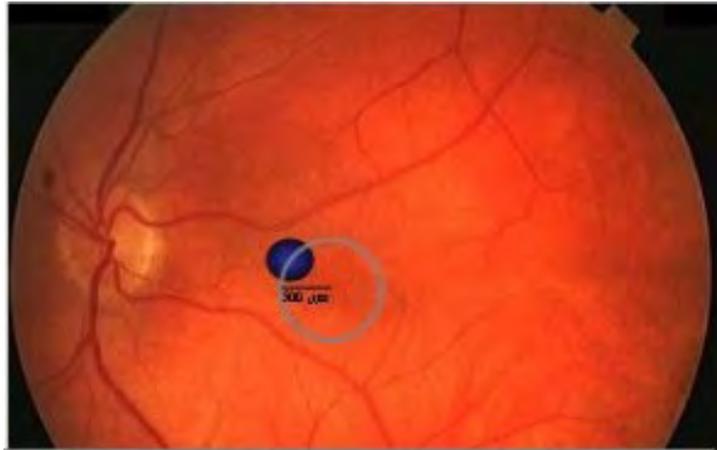


Figura 1 – Espessamento retiniano comprometendo o centro da mácula ou dentro de 500 μm do centro da mácula. Fonte: ETDRS- ilustração esquemática, cortesia de JORGE, 2003.

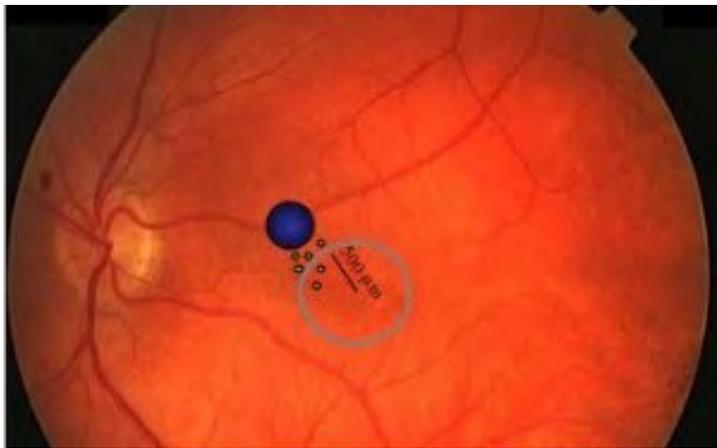


Figura 2 – Exsudatos duros dentro de 500 μm do centro da mácula se associados a espessamento da retina adjacente. Fonte: ETDRS- ilustração esquemática, cortesia de JORGE, 2003.

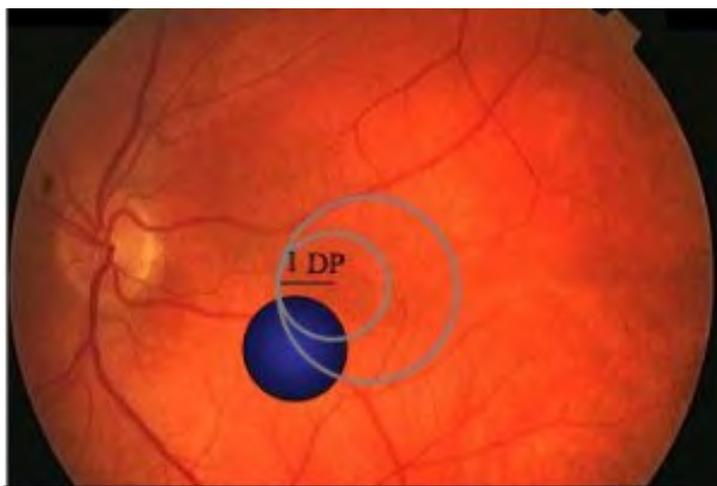


Figura 3 – Espessamento retiniano igual ou maior que 1 DP, parte do qual dentro de 01 DP do centro da mácula. Fonte: ETDRS- ilustração esquemática, cortesia de JORGE, 2003.

2.3 Espessura macular normal e variações

Apesar da moderna técnica de mensuração da espessura retiniana pelo OCT, os estudos ainda divergem quanto aos valores normais e patológicos. Ainda não há um consenso, e essa variação pode ser atribuída a diversos fatores tais como a homogeneização dos grupos de estudo quanto ao gênero, faixa etária e diferentes ametropias (CHAN et al., 2006).

Bressler (2008) e Kelty et al. (2008) sugerem considerar o gênero e a raça para fins de comparação da espessura. Kelty et al. (2008) relataram espessuras retinianas maiores em homens que em mulheres, e maiores em brancos que afro-descendentes. Os autores acima concluem em seus estudos que a espessura retiniana é mais fina em indivíduos mais velhos, mulheres, afro-descendentes e míopes acima de 5,00 Di.

Em 2006 o DRCR (*Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*) publicou o resultado de um estudo multicêntrico que concluiu que embora os pacientes com EMCS pareçam ter um decréscimo da espessura retiniana ao longo do dia, a maioria desses olhos tem uma mudança pouco significativa na ESCC medida pelo OCT entre 8 horas da manhã e 16 horas. Portanto o impacto clínico dessas mudanças parece ser pequeno (DRCR, 2006).

2.3.1 Técnicas para medir a espessura retiniana

A escassez de trabalhos mostrando evidências histológicas dos danos aos tecidos retinianos se deve ao fato de que os processos histológicos para detectar danos na rede capilar foveal destroem o tecido retiniano. Assim, é improvável que as medidas da espessura retiniana obtidas de espécimes histológicas sejam as mesmas *in vivo*, por causa de mudanças *pós mortem*, como o edema ou encolhimento de tecidos durante processos histológicos (BYEON et al., 2009).

Em 1960, Novotny e Alvis (1961) combinaram as vantagens ópticas do retinógrafo com as propriedades angiográficas da fluoresceína sódica, e introduziram um novo método para visualização da circulação retiniana com imediata aplicação no estudo da RD e ainda hoje é o principal exame complementar para esta finalidade.

As pesquisas de Zeimer e Shahidi no final dos anos 80 mostraram que o RTA (do inglês *Retinal Thickness Analyzer*) servia como indicador de RD inicial (ZEIMER

et al., 1989). No entanto, a presença de opacidade de meios, hemorragias e exsudatos retinianos diminuem a precisão do exame.

A introdução do OCT foi feita a partir de estudos das imagens retinianas utilizando fontes de luz de baixa coerência e na interferometria de Michelson. Desde então, observou-se grande evolução na sua tecnologia. O OCT foi utilizado em 1991 como uma técnica de imagem oftalmológica não invasiva *in vivo* e tornou possível medir a espessura retiniana (KIERNAN; MIELER; HARIPRASAD, 2010). O OCT 1 e 2, os primeiros do mercado, apresentavam capacidade de resolução de 13 μm , e em 2002, o OCT 3 ou Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA) consagrou-se na rotina clínica com uma resolução axial de 10 μm e uma velocidade de 400 A-scans por segundo com a tecnologia *time domain* (TD-OCT), e é atualmente o padrão ouro para tomografias do segmento posterior do olho.

Ao contrário das preparações histológicas, a tecnologia de alta resolução e a velocidade do OCT permitiram sua popularização como método para visualizar e medir as camadas retinianas de olhos humanos.

2.4 Tomografia de coerência óptica de domínio espectral: Cirrus™ SD-OCT

A partir de 2004 novos OCT surgiram com tecnologia espectral de alta resolução. O Cirrus™ SD-OCT (*spectral domain*) é um dos tomógrafos de alta resolução disponíveis comercialmente. Ele é utilizado para visualizar e medir *in-vivo*, através de imagens tridimensionais e transversais, e medir as estruturas oculares anteriores e posteriores incluindo córnea, camada de fibras nervosas retinianas e nervo óptico.

O Cirrus™ SD-OCT dispõe de um banco de dados de indivíduos normais para comparação da camada de fibras nervosas e da mácula. Isto serve para ajudar no diagnóstico e conduta de doenças oculares incluindo a RD, o edema macular cistóide (EMC), a degeneração macular relacionada à idade e o glaucoma.

Com sua tecnologia, o Cirrus™ SD-OCT adquire dados 70 vezes mais rápidos (27.000 contra 400 A-scans por segundo) e com melhor resolução (5 μm contra 10 μm de resolução axial no tecido) comparada com aparelhos de OCT do tipo TD-OCT. O Cirrus™ adquire cubos de dados de imagens compostos de centenas de linhas de scans no mesmo tempo do Stratus. Estes dados podem ser visualizados tridimensionalmente ou em três planos, gerando uma grande quantidade de dados com um único scan.

Especificações do tomógrafo Cirrus™ SD-OCT:

- Realiza cortes transversais e tridimensionais nas estruturas oculares.
- Fonte óptica: infravermelha superluminescente de diodo (843nm ou nanômetro).
- Não invasivo: não contato.
- Resolução axial: 5 µm no tecido.
- Resolução transversal: 15 µm no tecido.
- Apresenta protocolos de aquisição e de análise da imagem.
- Velocidade do scan: 27.000 A-scans por segundo.
- Profundidade do A-scan: 2,0 mm no tecido.
- Ajuste de foco entre -20 a +20 Di.
- Armazenagem interna de > 80.000 scans.

2.4.1 O equipamento

O Cirrus™ SD-OCT é um instrumento computadorizado que adquire e analisa tomogramas transversais e tridimensionais do olho utilizando tomografia de coerência de domínio espectral (Figura 4). A tecnologia espectral é uma forma não invasiva de interferometria de baixa coerência que produz imagens de alta resolução.

Na interferometria de baixa coerência a luz é enviada ao longo de duas vias ópticas, onde uma segue dentro do olho e a outra é a via do interferômetro. A fonte é uma luz superluminescente de diodo (843nm). A luz que retorna do olho e da via de referência são combinadas no detector, o qual é um espectrômetro em SD-OCT. O espectrômetro analisa os sinais de interferência através da profundidade de cada A-scan imediatamente por meio da transformada de Fourier. Isto é possível porque o espectrômetro calcula as amplitudes e fases do componente espectral de toda profundidade de cada A-scan, sem variar o comprimento da via de referência. A eliminação da necessidade de um braço mecânico de referência torna possível a aquisição de dados 70 vezes mais rápido que o do tipo *time domain*. O grande aumento da velocidade do Cirrus™ torna possível adquirir conjuntos de dados tridimensionais ou cubos de dados, no mesmo tempo do OCT-3, dependendo do tipo de scan selecionado. Apesar da maior velocidade do scan, a detecção espectral fornece resolução superior.



Figura 4 – Aparelho CirrusTM SD-OCT. Fonte: CirrusTM SD-OCT User Manual; Carl Zeiss Meditec, Inc.

O procedimento é rápido, não invasivo, indolor e isento de riscos de iatrogenia, gerando mínimo desconforto por não entrar em contato com o olho do paciente. Além disto, não há riscos ou prejuízo adicionais ao paciente.

2.4.2 Princípios físicos do equipamento: interferometria

A tecnologia SD-OCT usa interferometria de baixa coerência para detectar ecos de luz, baseando-se no espectrômetro e câmera de alta velocidade, utilizando a premissa matemática da transformada de Fourier. Este epônimo deriva do matemático francês Jean-Baptiste Joseph Fourier, que descreveu a decomposição de uma função periódica em uma soma de simples função oscilatória senoidal.

Devido ao fato da aplicação da sua fórmula medir todos os ecos de luz simultaneamente, quando comparado com o OCT-3 que mede sequencialmente, o SD-OCT aumenta significativamente a quantidade de dados adquiridos em cada sessão, resultando em redução importante de artefatos de movimento (KIERNAN; MIELER; HARIPRASAD, 2010).

2.4.3 Programas aplicativos do aparelho: aquisição de tomografias

- Macular Cube 512x128

Gera um cubo de dados em uma malha quadrada de 6 mm através da aquisição de uma série de 128 linhas de scans horizontais, cada uma composta por 512 A-scans. Cada scan de alta definição é composto por 1024 A-scans. Este é o scan padrão que apresenta maior resolução em cada linha horizontal. Contudo, as linhas são mais espaçadas dando menor resolução vertical, quando comparado com scan 200 x 200.

- Macular Cube 200 x 200

Produz um cubo de dados em uma malha quadrada de 6 mm através da aquisição de uma série de 200 linhas de scans horizontais, cada uma composta de 200 A-scans. Cada scan de alta definição é composto por 1000 A-scans.

- HD 5 line raster

Gera 5 scans paralelos de igual comprimento e a linha de comprimento, rotação e espaçamento são ajustáveis. De todos os tipos de scan do Cirrus™, este é o que dá maior resolução. Podem ser selecionados comprimentos de 3, 6 ou 9 mm e cada linha é sempre composta por 4096 A-scans.

- Optic Disc Cube 200x 200

Produz um cubo de dados em uma malha quadrada de 6 mm através da aquisição de uma série de 200 linhas de scans horizontais, cada uma composta de 200 A-scans.

2.4.4 Sequência de eventos

Um técnico treinado pode adquirir várias tomografias do olho em 5 a 7 minutos. O instrumento adquire a maioria das tomografias em aproximadamente 2 segundos. O tempo requerido para o paciente fixar o olhar é de poucos minutos. O resto do tempo se utiliza para alinhar o paciente e otimizar a qualidade da tomografia.

Os passos são os seguintes: 1. identificar o paciente; 2. selecionar o tipo de aquisição da tomografia; 3. preparar o paciente; 4. selecionar o método de fixação; 5. obter a tomografia.

2.4.5 Limitações do exame

Doenças que impedem ou atenuam a incidência e reflexão da luz nos olhos como leucoma, catarata e opacidades vítreas podem impossibilitar a aquisição de imagens pelo aparelho.

Movimentos de pacientes como naqueles com fixação excêntrica podem gerar artefatos e produzir resultados insatisfatórios (HO et al., 2009). A fixação excêntrica também pode prejudicar o posicionamento do *scan* e a análise dos dados (SADDA et al., 2006). Cicatrizes justafoveais distorcem a anatomia retiniana.

A aquisição de imagens pode ser feita com pupila de até 3 mm, em pacientes que não apresentam dilatação pupilar. No entanto, o alinhamento óptico torna-se mais sensível, devido à redução da abertura pupilar, e o campo de visão do examinador estará restrito.

Outro fator que limita a interpretação do exame é a presença de artefatos, cuja presença pode ter importância clínica. Os artefatos mais comuns relacionados ao CirrusTM SD-OCT é a falta de identificação da retina interna, podendo chegar a 72,4% conforme Han e Jaffe (2010). No diabetes isto ocorre numa porcentagem de 15,7 %. Estes artefatos devem ser identificados para não haver medida errônea da espessura retiniana e permitir decisões terapêuticas baseadas nestes dados. Erros de aquisição induzidos pelo operador deslocando as imagens para fora da área escaneada devem ser evitados.

Segundo o estudo de Ho et al. (2009) o CirrusTM apresenta as mais baixas ocorrências de quaisquer artefatos (68,5%) e espessura foveal imprópria em EMCS (11,1%) que qualquer outro aparelho SD. Este relato é compartilhado por Han e Jaffe

(2010) que concordam que no Cirrus™ SD-OCT apenas 5,1% de todos os scans têm erros clinicamente significativos e é a mais baixa porcentagem entre os aparelhos de alta definição.

Medidas quantitativas da espessura retiniana são usadas para avaliar a progressão de doenças e a resposta ao tratamento, como no EMD. Portanto, estas medidas são importantes na definição de critérios de inclusão ou exclusão em estudos clínicos, no cuidado de pacientes guiando decisões terapêuticas e no seguimento da resposta do paciente (HAN; JAFFE, 2010).

2.4.6 Análise dos scans maculares

O Cirrus™ SD-OCT fornece as seguintes análises para scans de cubos maculares:

- *Macular Thickness Analysis*;
- *Macular Change Analysis*;
- *Advanced Visualization*; e
- *High Definition Image Analysis*: para scans de cubos do disco óptico.

Análises de scans de cubos maculares apresentam um algoritmo para detecção automática da MLI (membrana limitante interna) e EPR (epitélio pigmentado retiniano). As camadas aparecem como linhas coloridas. A MLI é representada por uma linha branca e o EPR como uma linha preta. Estas linhas servem como base para medida da espessura e do volume macular.

2.4.6.1 *Macular Thickness Analysis*

A análise da espessura macular fornece imagens interativas, bem como a imagem do fundo ocular, com sobreposição de cubos escaneados. É possível visualizar a localização da fóvea, a imagem do fundo com cubos sobrepostos ou com mapa de espessura colorido, o mapa ETRDS com dados normativos, uma tabela contendo a média da espessura e medições de volume, um mapa colorido em 3-D (3 dimensões) da espessura e um mapa 3-D da superfície do EPR e MLI (Figura 5).

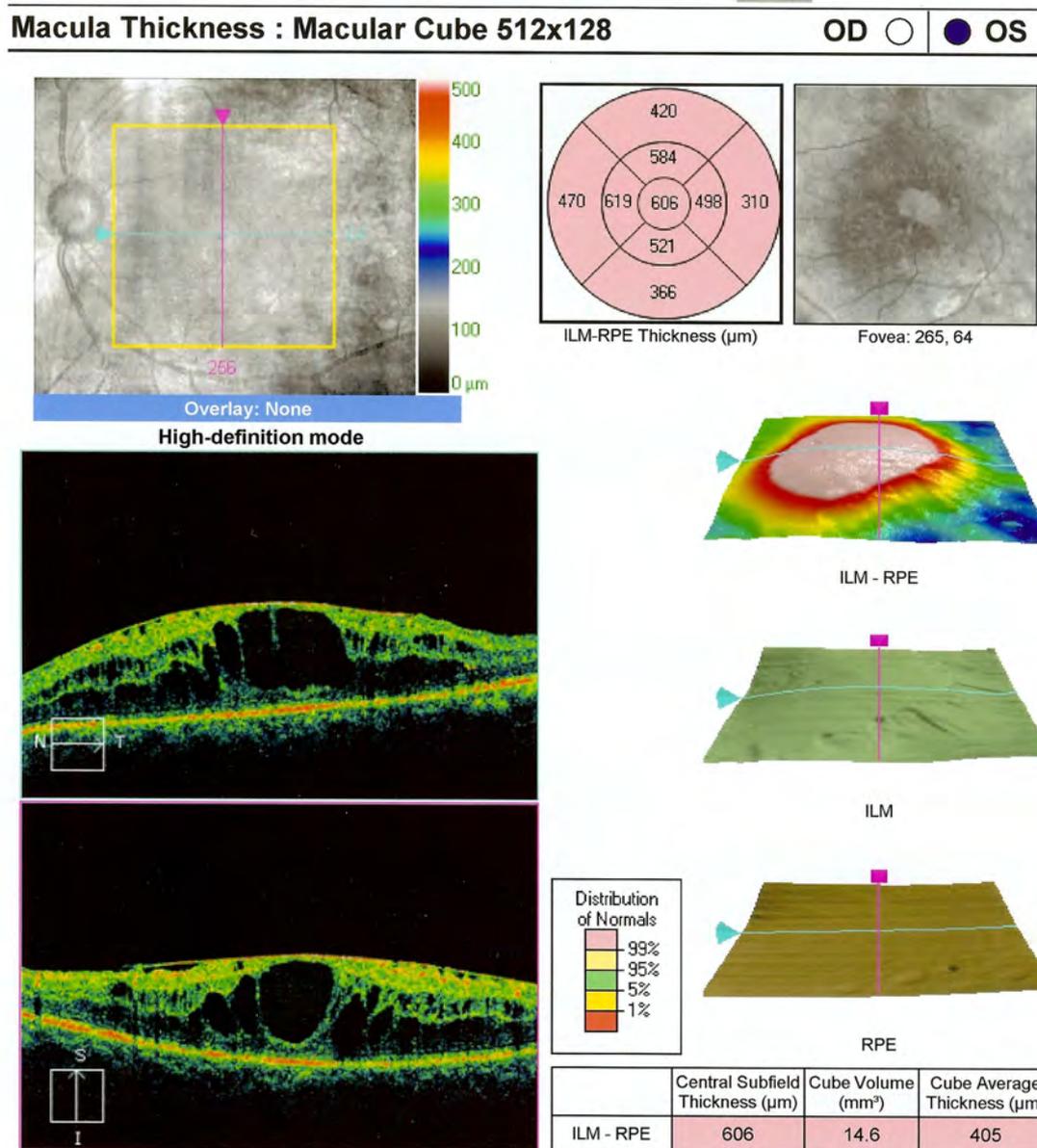


Figura 5 – Imagem de scan modo *Macular Thickness Analysis*. Legenda: ILM-RPE: membrana limitante interna- epitélio pigmentado retiniano. Fonte: imagem de paciente do grupo de casos deste estudo.

- **Mapas de superfície em 3-D**

O mapa de superfície em 3-D é interativo e pode ser rodado em qualquer direção e ser visto de qualquer perspectiva. O mapa superior mostra a espessura entre o EPR e a MLI na forma de uma superfície tridimensional colorida. O mapa do meio mostra a camada anterior, ou seja, a MLI; e o mapa inferior mostra a camada posterior, o EPR (Figura 6).

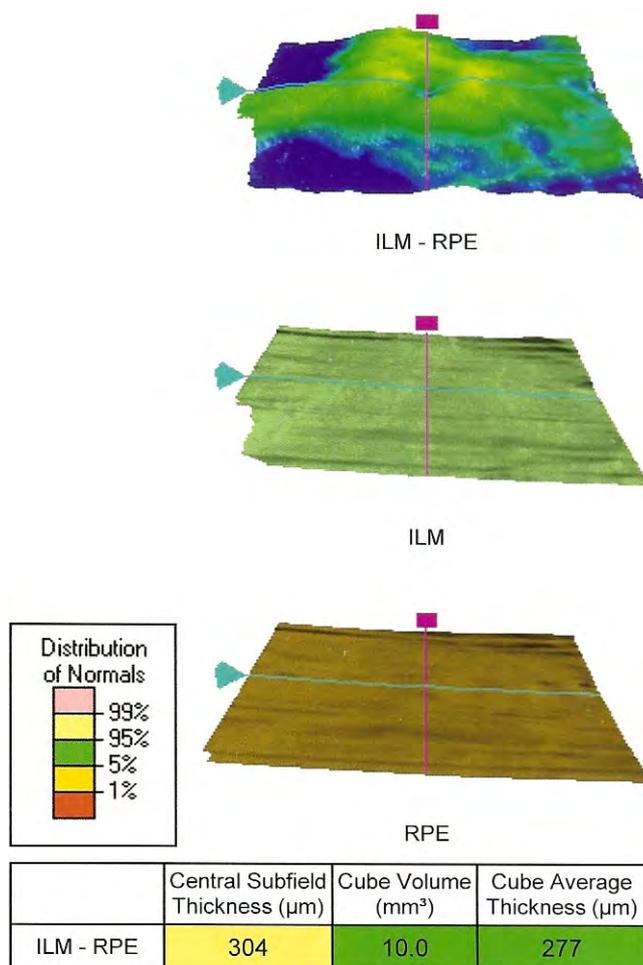


Figura 6 – Mapa 3-D da superfície do EPR e MLI.
 Fonte: imagem de paciente do grupo de casos deste estudo.

- Medidas numéricas médias da espessura e volume macular

A medida numérica da média da espessura macular e do volume total é mostrada numa tabela com a ESCC conforme o mapa circular de subcampos do ETDRS, um volume total e a espessura média entre EPR-MLI sobre toda área escaneada de 6 x 6 mm. A malha ETDRS mostra a espessura média em micrometros (μm) em 9 setores. Este mapa circular é composto de círculos concêntricos com 1, 3 e 6 mm de diâmetro, e, exceto o círculo central, são divididos em quadrantes nasal, temporal, superior e inferior. O círculo central tem um raio de 500 micrometros (1 mm de diâmetro) mostra a ESCC.

A identificação da fóvea é automática no *Macular Thickness Analysis* e no *Macular Change Analysis*. O algoritmo depende da precisão da segmentação do EPR e MLI. Quando qualquer um destes algoritmos é impreciso, é possível que a fóvea não seja encontrada. Patologias vítreo-retinianas e grandes distorções retinianas exibem

mais erros de segmentação. Quando se trabalha com cubos sobrepostos, as cores denotam a espessura macular do EPR a MLI em micrometros.

- **Banco de dados normativos**

Estes dados ajudam a identificar áreas suspeitas por comparar as medidas da espessura do paciente com banco de dados normativos do aparelho em indivíduos com mais de 18 anos de idade. O banco de dados normativos usa uma escala de cores, vistos numa legenda, para indicar a distribuição percentual de indivíduos normais. A escala de cores representa os valores da espessura média da malha ETDRS.

Entre indivíduos de mesma idade numa população normal, os percentuais se aplicam para cada medida da espessura retiniana como se segue:

- As medidas mais espessas caem na área vermelho clara. Correspondem a 1% dos valores medidos.
- As medidas 5% mais espessas caem na área amarelo ou acima (área vermelho clara).
- 90% das medidas da espessura caem na área verde.
- 5% das medidas mais finas caem na área amarelo clara ou abaixo (área vermelho escura).
- 1% das medidas mais finas cai na área vermelho escura.

Significado da escala de cores:

- Vermelho claro: espessura está acima da normalidade;
- Amarelo claro: suspeitos de que a espessura está acima da normalidade;
- Verde: a espessura está dentro da normalidade;
- Amarelo escuro: suspeitos de que a espessura está abaixo da normalidade;
- Vermelho escuro: a espessura está abaixo do limite da normalidade;

2.4.6.2 Macular Change Analysis

Esta opção permite comparar duas tomografias mais recentes do tipo macular cube 512 x 128 ou duas do tipo macular cube 200 x 200, lado a lado. O processo de registro se faz por estruturas anatômicas similares, como os vasos sanguíneos. O mapa da diferença da espessura é indicado por cores. Cores quentes indicam aumento da espessura, cores frias indicam redução da espessura.

2.4.6.3 *Advanced Visualization*

A visualização avançada apresenta um novo formato interativo de múltiplos planos que permite ver cortes transversais de imagens em três dimensões. Ou seja, visualização direta, por cima e através da mácula, tanto da espessura quanto do volume macular. As áreas de visualização são interativas e permitem analisar ativamente uma área de interesse no cubo. Esta análise ainda permite visualização do volume de um cubo em 3 dimensões e estudo das camadas retinianas separadamente.

2.4.6.4 *High Definition Image Analysis-5 Line Raster*

A análise de imagens de alta definição permite ver cinco linhas de scans da tomografia. O aparelho ainda dispõe de diversas formas de impressão para cada classe de análise (Figura 7).

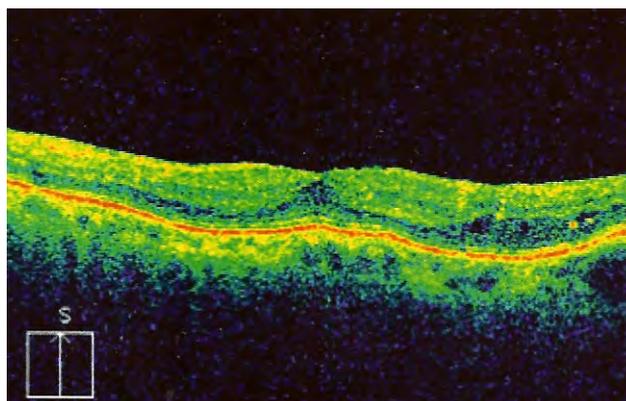


Figura 7 – Imagem de scan macular modo *High Definition*.
Fonte: imagem de paciente do grupo de casos deste estudo.

2.4.7 SD-OCT e o edema macular

Desde 2004 o SD-OCT integrou-se à prática clínica do oftalmologista permitindo-lhe melhor visualização da morfologia retiniana e das características das doenças que a acometem, melhorando a qualidade do exame.

O SD-OCT permite ver detalhes de patologias como o edema macular, fluidos sub-retinianos, buracos maculares, dentre outros. Além disso, é possível medir quantitativamente dados para análise da espessura e do volume retinianos, além disso, o SD-OCT monitora o efeito das terapias e avalia e compara os resultados de diferentes aplicações terapêuticas. Ele avalia ainda a característica morfológica do edema e o

classifica em 3 padrões: edema macular cistóide, descolamento seroso retiniano e edema difuso (Figuras 8, 9 e 10).

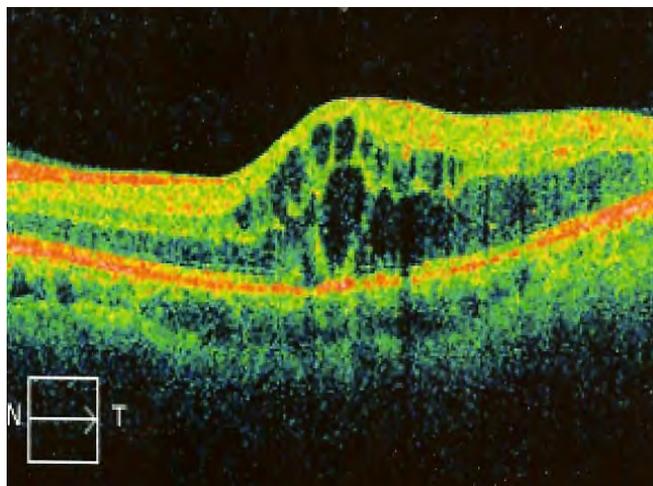


Figura 8 – Edema macular cistóide observado no Cirrus™ SD-OCT.
Fonte: imagem de paciente do estudo do grupo de casos.

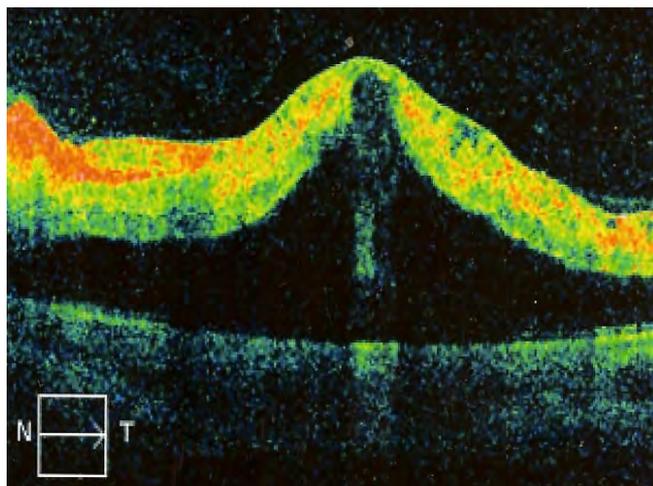


Figura 9 – Descolamento seroso de retina observado no Cirrus™ SD-OCT.
Fonte: imagem de paciente do grupo de casos deste estudo.

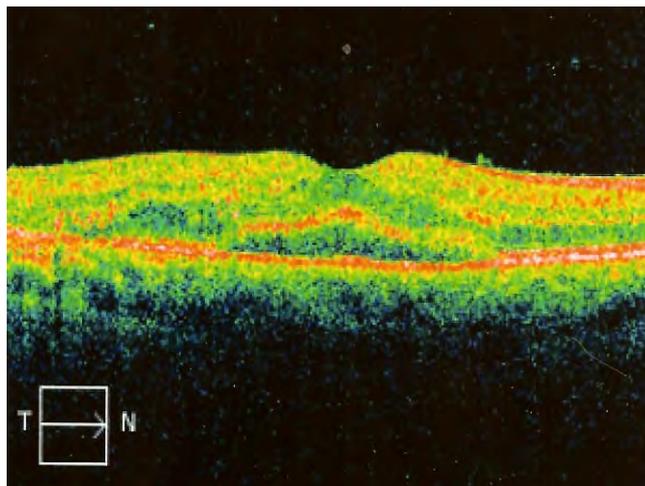


Figura 10 – Edema difuso de retina observado no CirrusTM SD-OCT.
Fonte: imagem de paciente do grupo de casos deste estudo.

A segmentação das imagens do SD-OCT identifica individualmente as camadas retinianas (LODUCA et al., 2010). O dano observado na camada de células ganglionares foveais pode ser correlacionado ao dano na zona foveal avascular evidenciado na angiofluoresceinografia, tornando o OCT um bom indicador da maculopatia isquêmica por detectar sutis mudanças estruturais. Em olhos com RD, a localização da exclusão capilar foveal na angiofluoresceinografia correlaciona-se com a localização do dano na camada de células ganglionares foveais no OCT, a qual se encontra afinada nesta patologia (BYEON et al., 2009).

As mudanças patológicas no SD-OCT correlacionam-se com os achados da angiografia fluoresceínica. A perda das camadas internas da retina correlaciona-se especificamente com a não perfusão capilar e severa isquemia. Yeung et al. (2009) estudaram a relação entre os achados do SD-OCT e os achados da angiografia fluoresceínica no EMD. Eles obtiveram os seguintes resultados: 1. A retina externa era a localização predominante do fluido no EMD (os espaços císticos foram mais comumente encontrados na camada nuclear interna que nas camadas de células ganglionares ou camada de fibras nervosas (CFN)). 2. A gravidade do edema retiniano externo no OCT correlaciona-se com a severidade do vazamento na angiografia. 3. A quantificação de espaços císticos na retina externa e interna no SD-OCT também se correlacionavam com a gravidade do vazamento na angiografia (se um ou poucos cistos (≤ 3) eram encontrados, o vazamento era considerado leve ou moderado; se múltiplos cistos ou espaços cistóides não definidos eram observados, o vazamento era mais grave). 4. A perda de camadas retinianas internas no OCT foi correlacionada com a não

perfusão capilar ou severa isquemia na angiografia. 5. O tamanho do cisto foi moderadamente correlacionado ao padrão angiográfico. Grandes cistos foveais no SD-OCT também correspondiam aos padrões de vazamento cistóides na angiografia.

Brar et al. (2010) caracterizaram os padrões morfológicos do edema macular usando simultaneamente angiofluoresceinografia e SD-OCT na RD, na membrana epiretiniana, na uveíte, no edema macular cístico pseudofácico e na oclusão venosa. Eles concluíram que olhos com EMD têm um significativo aumento da incidência de bolsões císticos. Dentre outras características, a alta resolução de SD-OCT permite estudar alterações estruturais nas diferentes camadas retinianas.

O Cirrus™ apresenta maior sensibilidade e especificidade que o OCT-3 e é capaz de visualizar as camadas retinianas separadas, como por exemplo, a visualização tridimensional dos fotorreceptores, bem como sua atenuação em algumas patologias (KIERNAN; MIELER; HARIPRASAD, 2010). A análise da junção dos segmentos interno/externo de fotorreceptores (SI/SE) poderá ser correlacionada à função do potencial visual em uma grande variedade de doenças.

Murakami et al. (2011) associam as mudanças patológicas na retina externa, especialmente a membrana limitante externa (MLE) e a junção de segmentos interno/externo de fotorreceptores, com a acuidade visual. Eles relatam em seu estudo que a perda da MLE, da junção de SI/SE de fotorreceptores e da camada nuclear interna poderiam corresponder ao distúrbio na percepção luminosa por fotorreceptores.

Park, Kim e Park (2011) descrevem as mudanças na camada de fibras nervosas da mácula no estágio inicial da RD usando Cirrus™ SD-OCT. Segundo os autores, a perda da CFN associada ao diabetes ocorre antes da retinopatia vascular visível e seria secundária a isquemia provocada pela vasculopatia, levando a apoptose das células ganglionares da retina. Foi também observado no estudo que a perda da CFN ocorre primariamente na região superior macular e isto poderia servir para detectar as mudanças precoces na RD.

Estudos com SD-OCT *spectralis* têm mostrado que a integridade da MLE e das camadas de segmentos interno/externo de fotorreceptores está mais relacionada à melhor acuidade visual corrigida que às mudanças císticas e à espessura de subcampos no EMD (OTANI; YAMAGUCHI; KISHI, 2010).

O espessamento retiniano, mais do que a presença do edema macular, está significativamente relacionado com a acuidade visual (CHAN et al., 2006). E isto pode

ser diagnosticado e quantificado pelo OCT. Brar et al. (2010) não encontraram correlação entre as mudanças císticas vistas no OCT com a acuidade visual.

O CirrusTM permite ainda, como já descrito, visualizar exames lado a lado e comparar exames consecutivos e suas mudanças, como por exemplo, as medidas das espessuras retinianas após injeção intravítrea de agentes antiangiogênicos. Muitas vezes o sucesso do tratamento é definido anatomicamente como uma redução de fluidos intra ou sub-retinianos, que se traduzem com uma redução da espessura na malha ETDRS.

3 OBJETIVOS

- **Objetivo geral**

Comparar as medidas da ESCC em pacientes com EMD e RDNP com as medidas de pacientes diabéticos sem EMD.

- **Objetivos específicos**

1 – Correlacionar a média da ESCC com os seguintes parâmetros: classificação RDNP (leve, moderada e grave), morfologia do edema (EMC, descolamento seroso de retina e edema difuso), integridade da MLE; acuidade visual;

2 – Determinar a acuidade visual dos pacientes e correlacionar com os seguintes parâmetros: morfologia do edema e integridade da MLE;

3 – Comparar a acuidade visual e o volume macular entre os pacientes com EMD e o grupo controle.

4 METODOLOGIA

O trabalho foi iniciado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Anexo 1) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás – UFG (PROTOCOLO CEPMHA/HC/UFG N° 166/2009) e a amostra se compôs a partir de indivíduos que concordaram em participar voluntariamente do estudo, assinando o consentimento informado de acordo com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme consta na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Anexo 4).

4.1 Tipo de estudo e cronograma

Foi realizado um estudo Transversal de pacientes que procuraram o Centro de Referência em Oftalmologia da Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (CEROF), no período de janeiro de 2010 a abril de 2011.

4.2 População estudada, critérios de inclusão e exclusão da amostra

A população estudada se compôs de 200 indivíduos que procuraram o CEROF, em Goiânia, no período determinado para coleta de dados e a amostra (grupo de casos) constituiu-se de 55 pacientes diabéticos tipo 2 com mais de 5 anos de doença, portadores de RDNP e EMD identificados pela biomicroscopia de fundo com lente de 78 Di. Os pacientes à época do exame apresentavam-se com ou sem controle clínico, idade entre a 4ª e 7ª década, com qualquer acuidade visual e refração com equivalente esférico entre +5,00 e -5,00 Di. Apenas um olho de cada paciente foi incluído no estudo para evitar influência de amostras dependentes.

Foram excluídos do estudo pacientes com os seguintes critérios:

- Edema macular de outra etiologia.
- Pacientes já submetidos à laserterapia e injeções intravítreas.
- Pacientes submetidos à cirurgia ocular prévia incluindo vitrectomia.
- Pacientes afácicos.
- Outras doenças vasculares retinianas.

- Opacificação de meios ópticos que impedisse melhora da acuidade visual com correção óptica como: catarata, edema de córnea, leucoma, turvação vítrea e hemorragia vítrea.
- Pacientes utilizando recursos para visão subnormal.
- Pacientes com RDP em qualquer estágio.
- Pacientes com fixação prejudicada.
- Usuário de drogas de depósito como cloroquina e melleril.
- Usuários de corticoides, imunossupressores e imunomoduladores.
- Pacientes em uso de medicação para glaucoma ou hipertensão ocular (padronizou-se PIO > 21mmHg).

4.3 Coleta de dados

De 200 pacientes diabéticos examinados, foram selecionados 55 olhos (ou casos) com EMD que compuseram a amostra na categoria de casos. Os restantes 145 foram excluídos pela presença de um ou mais critérios de exclusão. Os dados coletados foram organizados segundo:

- Utilização da média do valor da ESCC do SD-OCT para um olho, segundo os critérios ETDRS.
- Classificação da RDNP, segundo critérios adaptados do estudo ETDRS em: Leve, moderada ou grave.
- Morfologia do edema macular.
- Integridade da MLE.
- Acuidade visual.
- Volume macular.
- Gênero.
- Idade.

4.4 Grupo controle

O grupo controle se compôs de 27 olhos de 27 indivíduos diabéticos tipo 2 com menos de 5 anos de doença, sem RD e EMD. Os pacientes foram incluídos no estudo apenas quando apresentavam todo exame oftalmológico normal.

4.5 Exame oftalmológico

Os pacientes foram examinados pela pesquisadora (R.Z.H), após o preenchimento de um formulário de registro com dados de identificação pessoal que incluíam idade, gênero, anamnese com histórico do diabetes, tempo de início ou descoberta da doença. Em todos os pacientes foi realizado exame oftalmológico padronizado em 3 etapas:

Na primeira etapa foi medida a acuidade visual corrigida após refração, usando a tabela de optotipos de Snellen convertida posteriormente para melhor análise estatística em escala logMar, medida da pressão intraocular com tonômetro de aplanção de Goldmann, oftalmoscopia indireta e biomicroscopia do segmento posterior com lente Volk de 78 dioptrias para detecção do EMD.

Na segunda etapa, pacientes com EMD realizaram imagens digitais do fundo de olho pela angiografia fluoresceínica, utilizando retinógrafo TOPCON TRC-50 DX (Topcon Corporation, Tokyo, Japão), no CEROF. Os exames foram utilizados para classificar os casos segundo os critérios estabelecidos pelo ETDRS para RD e EMCS.

Na terceira etapa realizaram-se medidas da espessura retiniana macular, com aparelho Cirrus™ SD-OCT (Zeiss Humphrey Systems, San Leandro, CA), no Instituto Panamericano da Visão. Foram selecionados testes estatísticos para validação dos resultados, e correlacionar os achados entre o OCT e a acuidade visual.

4.6 Métodos semiológicos utilizados

Para se obter as imagens fundoscópicas utilizou-se angiografia fluoresceínica e tomografia de coerência óptica de domínio espectral Cirrus™ SD-OCT.

- Obtenção das imagens digitais do fundo de olho pela angiofluoresceinografia

A dilatação pupilar foi feita com instilações oculares de colírios de tropicamida 1% (tropicamida 10mg/ml, Genom) e fenilefrina 10% (cloridrato de fenilefrina 10%, Allergan) 1(uma) gota de cada, por 3 (três) vezes, com intervalos de 5 (cinco) minutos, antes da realização do exame.

Utilizou-se o retinógrafo TOPCON TRC-50 DX A para obter as imagens angiográficas e coloridas (Figura 11). Foi usado contraste em veia periférica do braço, através de escalpe e injeção venosa de 3 ml de fluoresceína sódica a 25%.

Todos os exames foram realizados pela mesma técnica.

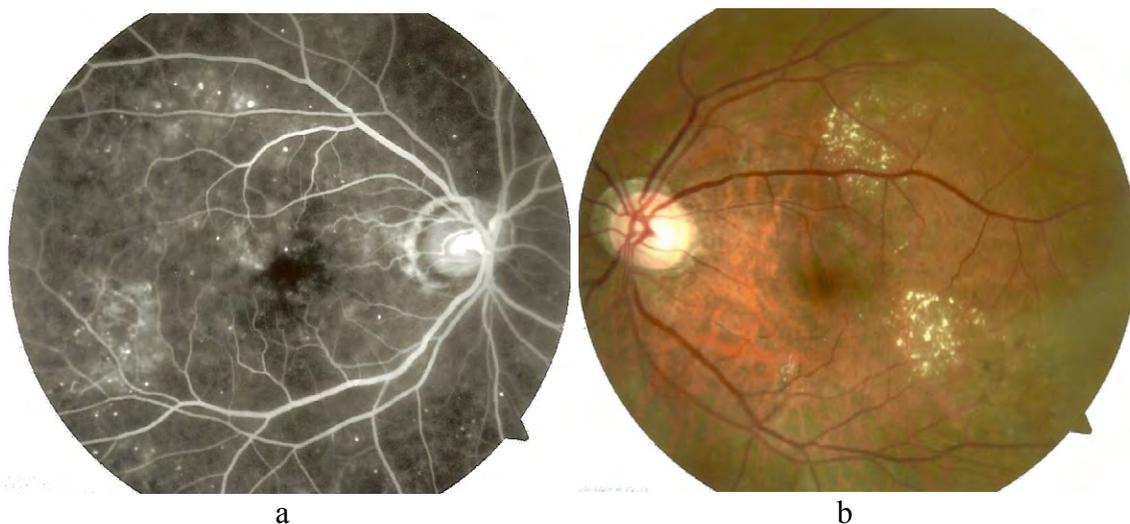


Figura 11 – RDNP moderada. Imagem obtida de paciente do grupo de casos deste estudo por angiografias fluoresceinográficas. a) Angiografia fluorescente: microaneurismas, áreas de infiltrado retiniano. b) Retinografia colorida: microhemorragias difusas retinianas e exsudatos duros.

- Obtenção da medida da ESCC pelo Cirrus™ SD-OCT

O aparelho utilizado para obter imagens da espessura retiniana foi o Cirrus™ SD-OCT (Zeiss Humphrey Systems, San Leandro, CA) com o programa Macular Thickness: Macular Cube 512 x 128.

Para dilatação pupilar utilizou-se de instilações oculares de colírio de tropicamida 1% (tropicamida 10mg/ml, Genom) 1(uma) gota, por 3 (três) vezes, com intervalos de 5 (cinco) minutos, anteriormente ao exame.

A área escaneada é de 6 x 6 mm. A malha ETDRS mostra a espessura média em micrometros (μm) em 9 setores. Este mapa circular é composto de círculos concêntricos com 1, 3 e 6 mm de diâmetros, e, exceto o círculo central, são divididos em quadrantes nasal, temporal, superior e inferior. O círculo central tem um raio de 500 micrometros (1 mm de diâmetro).

Todos os escaneamentos foram centralizados no ponto de fixação. Foram considerados apenas aqueles resultados cujo sinal era maior que 6. As medidas da espessura retiniana foram feitas por análise computacional. Utilizou-se a ESCC e o volume macular para análise de dados (Figura 12).

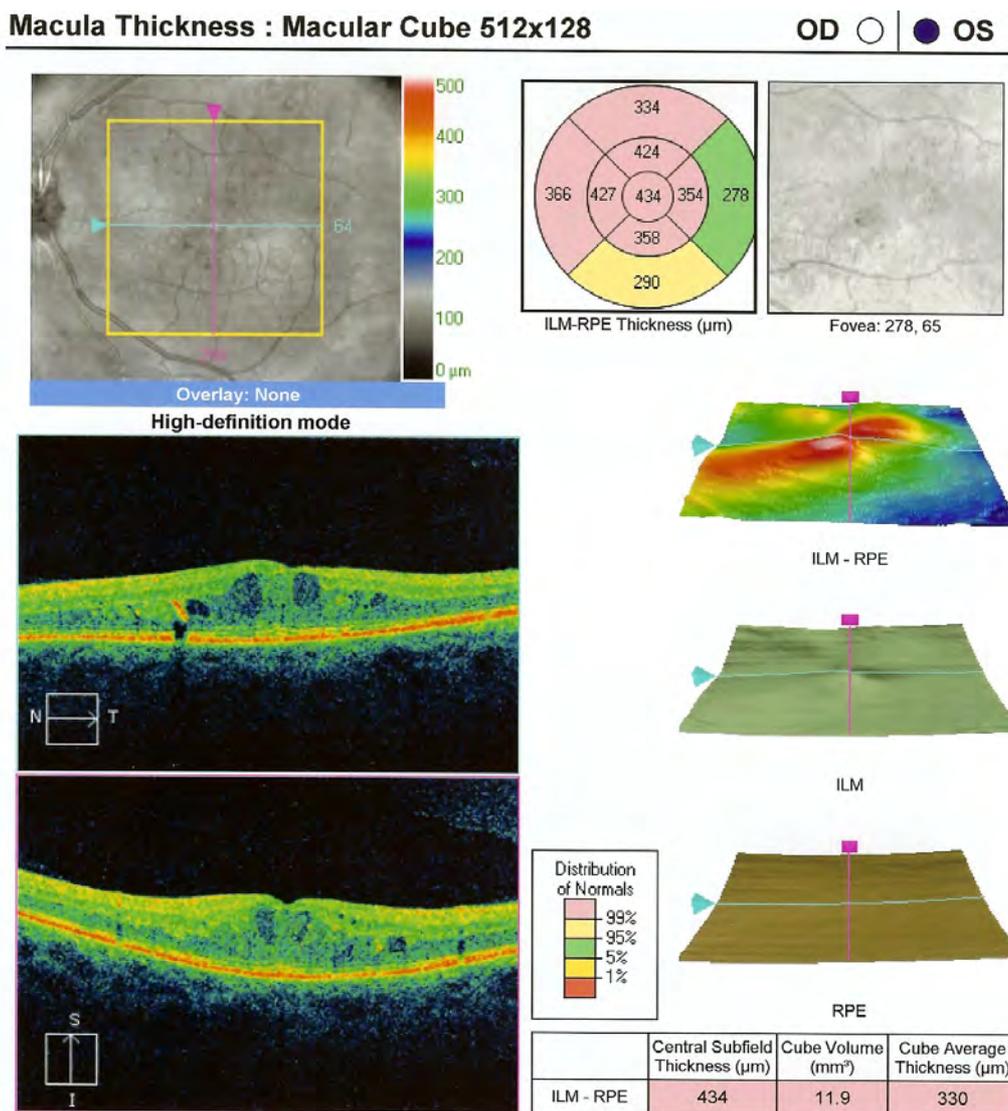


Figura 12 – Imagem do fundo de olho de paciente do grupo de casos deste estudo. Medidas de volume e espessura macular. Espessura do subcampo central em µm. Mapas de superfície das camadas MLI até EPR. Legenda: MLI: membrana limitante interna, EPR: epitélio pigmentado retiniano. Fonte: imagem obtida de paciente do estudo do grupo de casos.

4.7 Agrupamento de casos após coleta de dados

- **ESCC**

A finalidade foi correlacionar a média da ESCC dos casos e comparar com o grupo controle. Além disso, correlacionar a Média da ESCC com a morfologia do edema, a integridade da MLE e a acuidade visual.

- Classificação da RDNP

A finalidade foi correlacionar a classificação RDNP com a ESCC. Formaram-se 3 grupos de acordo com a classificação do ETDRS em RDNP leve, moderada ou grave.

- Classificação do padrão morfológico do edema macular pelo SD-OCT

A finalidade foi correlacionar o padrão morfológico do edema com a ESCC e acuidade visual. Definiram-se 3 grupos de acordo com a literatura: EMC, descolamento seroso de retina e edema difuso de retina.

- MLE

A finalidade foi correlacionar a integridade da MLE com a ESCC e a acuidade visual. Definiram-se 2 grupos: MLE íntegra ou descontínua. Foi considerada MLE íntegra quando apresentava-se bem delineada, contínua em toda sua extensão, intacta (Figuras 13 e 14).

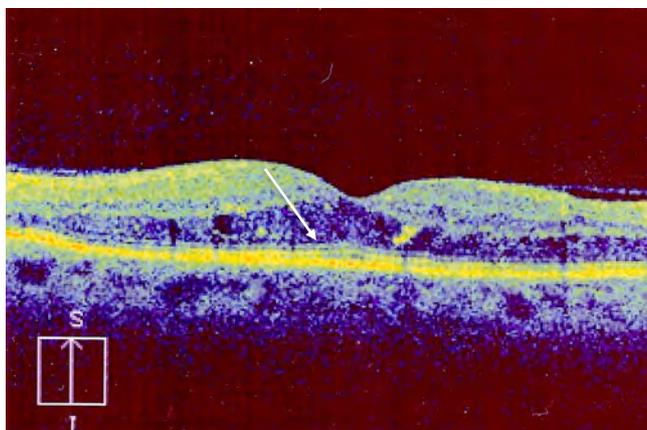


Figura 13 – Imagem do fundo de olho de paciente do grupo de casos deste estudo. A seta branca indica a MLE íntegra.

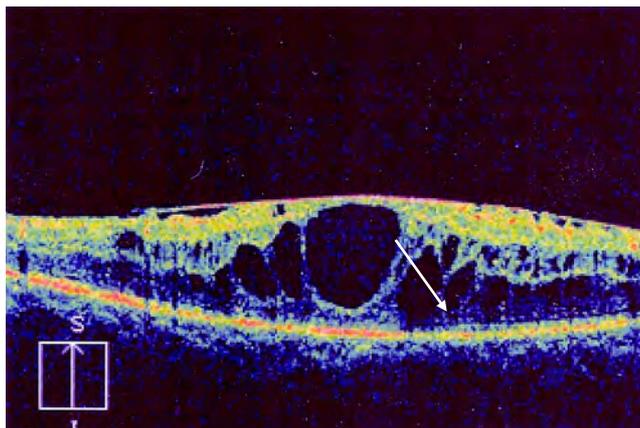


Figura 14 – Imagem do fundo de olho de paciente do grupo de casos deste estudo. A seta branca indica a MLE descontínua.

- Acuidade visual corrigida

A finalidade foi estabelecer correlação entre a acuidade visual e os resultados do SD-OCT (ESCC, morfologia do edema, integridade da MLE e volume macular). Para melhor análise estatística a AV medida foi convertida em escala LogMar. Os casos e controles foram agrupados de acordo com a melhor acuidade visual corrigida e a conversão é apresentada na tabela 1.

Tabela 1 – Conversão da acuidade visual.

ACUIDADE VISUAL	ESCALA LOGMAR
20/20	0
20/25	0,10
20/30	0,18
20/40	0,30
20/60	0,48
20/80	0,60
20/100	0,74
20/200	1,00
<20/400	1,90

- Volume macular

A finalidade foi correlacionar o volume macular com a ESCC e com a acuidade visual, além de comparar o volume entre casos e controles.

- **Gênero**

A finalidade foi correlacionar o gênero com ESCC, com a classificação RDNP e entre casos e controles. Os pacientes foram divididos em dois grupos: sexo masculino ou feminino.

- **Idade**

A finalidade foi correlacionar a faixa etária à ESCC e entre casos e controles.

4.8 Métodos estatísticos empregados

Os dados foram armazenados e estruturados no programa Excel Microsoft, para posterior análise no Software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) para Windows versão 17.0.

O teste Kruskal-Wallis foi usado para verificar a existência ou não de diferença estatística significativa entre a média da acuidade visual em relação à variável tipo de edema, que apresentou mais de duas categorias; o teste t-Student foi usado nas variáveis gênero e MLE por terem apenas duas categorias. Análise de variância foi utilizada para correlacionar a média da ESCC com o tipo de edema e a classificação RDNP. O teste Mann-Whitney correlacionou a média da AV com a integridade da MLE. O teste de Fisher correlacionou o sexo com os grupos caso e controle.

A análise de regressão linear foi usada para verificar a existência ou não de correlação estatística significativa entre a ESCC e as variáveis idade, volume e acuidade visual. Foi considerado o nível de 95% de confiança, sendo significativo $p < 0,05$.

A correlação entre as variáveis, segundo Vieira (2009) pode ser assim definida:

- 0 a 19% : ausência de correlação;
- 20 a 39%: correlação fraca;
- 40 a 59%: correlação moderada;
- 60 a 79%: correlação forte;
- 80 a 100%: correlação muito forte.

4.9 Pesquisa de iatrogenia

Após o exame de todos os olhos no grupo de casos, os pacientes foram reexaminados com o objetivo de buscar possíveis iatrogenias como ceratites, edema de córnea, queimaduras irianas, fotocoagulação retiniana ou alteração da acuidade visual.

5 RESULTADOS

Foram examinados com oftalmoscópio indireto e biomicroscopia de fundo ambos os olhos de 200 pacientes diabéticos, sendo que 55 deles apresentaram EMCS e satisfizeram os critérios de inclusão estabelecidos previamente no protocolo e constituíram a amostra do estudo, representando o grupo de casos.

5.1 Amostragem global

A amostragem global do estudo está representada na tabela 2.

Tabela 2 – Números de pacientes examinados e selecionados de acordo com critérios para inclusão ou exclusão do estudo.

AMOSTRAGEM	CASOS	%
POPULAÇÃO DO ESTUDO	200 OLHOS de 200 PACIENTES	100
AMOSTRAGEM EXCLUÍDA	145 OLHOS DE 145 PACIENTES	72,5
GRUPO DE CASOS INCLUSOS	55 OLHOS DE 55 PACIENTES	27,5

Foram excluídos do estudo 145 pacientes. As causas da exclusão estão expostas na tabela 3.

Tabela 3 – Lista das causas da exclusão do estudo.

CAUSAS DE EXCLUSÃO	EXCLUSOS	%
RDP	25	17,2%
LASERTERAPIA ou ANTIANGIOGÊNICO	60	41,4%
DMRI	21	14,5%
CATARATA	31	21,4%
OUTROS	8	5,5%
TOTAL DE EXCLUSOS DO ESTUDO	145	100%

Legenda: RDP: retinopatia diabética proliferativa; DMRI: degeneração macular relacionada à idade; outros: 01 paciente com hialose asteroide, 01 paciente com cloroquina, 01 paciente com visão subnormal, 04 pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular, 01 paciente com cicatriz macular.

								continuação
Paciente	Idade (anos)	Gênero	ESCC (μm)	Acuidade visual (LogMar)	Tipo de edema	MLE	Classificação RDNP	Volume (mm^3)
40	67	2	651	0,74	1	2	3	17,2
41	51	1	619	0,18	2	2	3	16
42	60	2	570	0,30	2	1	3	16,1
43	62	1	307	0,18	2	1	2	11,4
44	62	1	297	0,18	2	1	2	10,9
45	70	1	293	0,60	3	1	1	11,1
46	69	1	502	0,30	1	1	3	17,1
47	70	2	304	0,30	1	1	1	9,8
48	42	1	406	0,48	1	2	2	13,1
49	60	2	415	0,18	3	1	2	12,8
50	69	2	592	0,48	2	2	3	17,7
51	62	1	394	0,10	3	1	2	13,7
52	57	2	310	1,00	1	2	1	15
53	65	1	398	0,18	3	1	2	12,9
54	57	2	502	0,60	1	2	3	14,5
55	61	2	773	1,90	1	2	3	16,5

Legenda:

Gênero: 1 masculino; 2 feminino.

ESCC: espessura do subcampo central.

Classificação RDNP: 1 retinopatia leve, 2 retinopatia moderada; 3 retinopatia grave.

Tipo de edema pelo SD-OCT: 1 EMC; 2 descolamento seroso de retina; 3 edema difuso de retina.

MLE: 1 íntegra; 2 descontínua.

5.3 Grupo controle

De acordo com o protocolo proposto seguem as distribuições, de acordo com cada variável, na tabela 5.

Tabela 5 – Grupo controle: pacientes diabéticos sem edema macular

Paciente	Idade	Gênero	ESCC (μm)	Acuidade visual (LogMar)	Volume (mm^3)
1	72	2	246	0,18	10,4
2	69	1	258	0,30	9,9
3	43	2	242	0,00	10,9
4	41	2	240	0,00	11
5	63	1	255	0,00	9,8
6	56	1	249	0,18	9,2
7	69	1	285	0,18	10,2
8	67	1	281	0,30	10
9	49	2	250	0,18	9,9
10	46	2	246	0,18	9,7
					continua

Paciente	Idade	Gênero	ESCC (μm)	Acuidade visual (LogMar)	continuação
					Volume (mm^3)
11	68	1	263	0,00	9,8
12	51	1	248	0,00	9,4
13	54	1	244	0,00	9,3
14	65	1	258	0,48	9,6
15	70	1	261	0,40	9,8
16	66	1	243	0,00	10,2
17	63	1	253	0,00	10,2
18	54	2	244	0,00	11,8
19	51	2	231	0,00	11,1
20	60	1	258	0,10	11,1
21	58	1	246	0,18	10,1
22	67	2	241	0,00	9,8
23	37	2	247	0,00	9,6
24	63	2	238	0,10	9,7
25	64	2	263	0,18	10,7
26	69	2	268	0,30	9,4
27	58	1	246	0,10	10,1

5.4 Distribuição do grupo de casos e do grupo controle e sua correlação com a idade, a ESCC, a acuidade visual, o volume macular e o gênero

A distribuição do grupo de casos e o grupo controle e sua correlação com a idade, ESCC, acuidade visual e volume macular encontra-se na tabela 6.

Tabela 6 – Parâmetros das variáveis idade, ESCC, acuidade visual, volume macular e gênero dos grupos caso e controle.

Variável	Grupo		p
	Controle	Caso	
Idade (anos)	58,92 \pm 9,7	58,76 \pm 8,9	0,942
ESCC (μm)	252,00 \pm 12,5	407,60 \pm 113,0	< 0, 001
Acuidade visual (logMar)	0,12 \pm 0,1	0,49 \pm 0,4	< 0, 001
Volume macular (mm^3)	10,10 \pm 0,6	12,96 \pm 3,1	< 0, 001
Gênero (m/f)	15/12	36/19	0,264

Legenda: p: significância estatística; ESCC: espessura do subcampo central medida em μm ; AV: acuidade visual em escala logMar; volume macular medido em mm^3 ; M: sexo masculino, F: sexo feminino.

Interpretação da tabela 6: não existe diferença significativa entre o grupo controle e o grupo de casos em relação à idade ($p=0,942$) e o sexo ($p=0,264$); Os grupos casos e controle se diferenciam em relação à ESCC ($p<0,001$), sendo que o grupo de casos apresenta maior ESCC que o grupo controle; Os grupos casos e controle também se diferenciam em relação à acuidade visual ($p<0,001$) e volume macular ($p<0,001$).

5.5 Distribuição segundo a classificação de RDNP no grupo de casos (RDNP – ETDRS) e sua correlação com a ESCC

Descreve-se, na tabela 7, a classificação RDNP e sua correlação com a ESCC.

Tabela 7 – Parâmetros da classificação RDNP em relação à ESCC.

RDNP	n (%)	Parâmetros	
		Média ESCC	Desvio-padrão
Leve	07 (12,7%)	305,1	8,5
Moderada	26 (47,3%)	364,2	40,6
Grave	22 (40,0%)	491,4	133

Legenda: RDNP: retinopatia diabética não proliferativa; n: número de casos; ESCC: espessura do subcampo central em μm ; p: significância estatística. $p<0,001$.

Interpretação da tabela 7: existe diferença estatística significativa entre os graus de RDNP em relação a média da ESCC. Quanto mais grave a retinopatia, maior a ESCC.

5.6 Distribuição quanto a morfologia do edema macular e sua correlação com a ESCC

A distribuição quanto a morfologia do edema macular e sua correlação com a ESCC é apresentada na tabela 8.

Tabela 8 – Parâmetros da ESCC em relação ao tipo de edema.

Morfologia do edema pelo SD-OCT	n (%)	Parâmetros	
		Média ESCC	Desvio-padrão
EMC	27 (49,1%)	426,7	116,7
Descolamento seroso	7 (12,7%)	488,7	178,2
Difuso	21 (38,2%)	356,0	41,2

Legenda: EMC: edema macular cistoide; n: número de casos; ESCC: espessura do subcampo central medida em μm . $p=0,010$.

Interpretação da tabela 8: existe diferença estatística significativa ($p=0,010$) entre a média da ESCC em relação ao tipo de edema. Pacientes com edema do tipo descolamento seroso têm maior média de espessura seguido em ordem de grandeza pelo EMC e difuso.

5.7 Distribuição da integridade da MLE e sua correlação com a ESCC

A distribuição da integridade da MLE e sua correlação com a ESCC estão apresentadas na tabela 9:

Tabela 9 – Parâmetros da ESCC em relação à MLE.

MLE	n (%)	Parâmetros	
		Média ESCC	Desvio-padrão
Íntegra	41 (74,5%)	368,7	64,1
Descontínua	14 (25,5%)	521,4	147,3

Legenda: MLE: membrana limitante externa; n: número de casos; ESCC: espessura do subcampo central medida em μm . $p<0,001$.

Interpretação da tabela 9: existe diferença estatística significativa entre a ESCC e à integridade da MLE ($p<0,001$). Pacientes com MLE íntegra apresentam menor ESCC.

5.8 Distribuição da acuidade visual corrigida e sua correlação com a ESCC

Na tabela 10, apresentam-se, em subitens, as medidas da acuidade visual do grupo de casos.

Tabela 10 – Distribuição de casos quanto à acuidade visual corrigida.

AV	LOGMAR	CASOS
20/20	0,0	00
20/25	0,1	02
20/30	0,18	11
20/40	0,30	12
20/60	0,48	14
20/80	0,60	03
20/100	0,74	08
20/200	1,0	03
<20/400	1,9	02
TOTAL		55

Legenda: AV: acuidade visual na escala de Snellen

No gráfico 1, demonstra-se a correlação entre a acuidade visual corrigida e a ESCC.

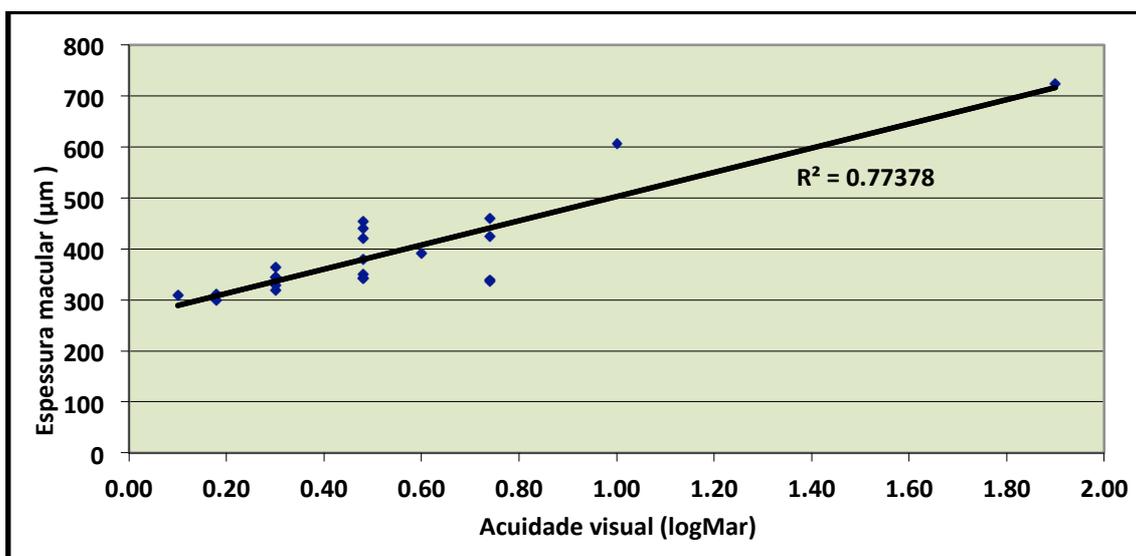


Gráfico 1 – Correlação entre a acuidade visual e a ESCC.

Interpretação do gráfico 1: existe forte correlação entre a ESCC e a acuidade visual ($p < 0,001$), pois foi encontrada correlação em 77% dos casos.

5.9 Distribuição da acuidade visual e sua correlação com a morfologia do EMD

Descreve-se, na tabela 11, a correlação entre a acuidade visual e a morfologia do EMD.

Tabela 11 – Parâmetros da acuidade visual em relação a morfologia do EMD.

Morfologia do edema	n (%)	Parâmetros	
		Média AV	Desvio-padrão
Cistóide	27 (49,1%)	0,58	0,36
Descolamento seroso	7 (12,7%)	0,49	0,63
Difuso	21 (38,2%)	0,38	0,21

Legenda: EMD: edema macular diabético; n: número de casos; AV: acuidade visual em escala logMar. $p=0,032$.

Interpretação da tabela 11: nota-se na tabela 12 que existe diferença significativa ($p=0,032$) entre a média de acuidade visual em relação ao tipo de edema. O edema cistóide foi o mais frequente, com um percentual de 49,1% dos casos e apresentou pior AV.

5.10 Distribuição quanto à acuidade visual e sua correlação com a integridade da MLE

Descreve-se, na tabela 12, a correlação entre a acuidade visual e a integridade da MLE.

Tabela 12 – Parâmetros da acuidade visual em relação ao MLE.

MLE	n (%)	Parâmetros	
		Média AV	Desvio-padrão
Íntegra	41 (74,5%)	0,37	0,19
Descontínua	14 (25,5%)	0,85	0,50

Legenda: p: significância estatística; ESCC: espessura do subcampo central medida em μm ; AV: acuidade visual em escala logMar. $p < 0,001$.

Interpretação da tabela 12: pacientes com MLE descontínua apresentaram pior AV. Existe diferença significativa ($p < 0,01$) entre as médias de acuidade visual em relação ao MLE.

5.11 Correlação entre o volume macular e a ESCC

A correlação entre o volume macular e a ESCC está apresentada no gráfico 2.

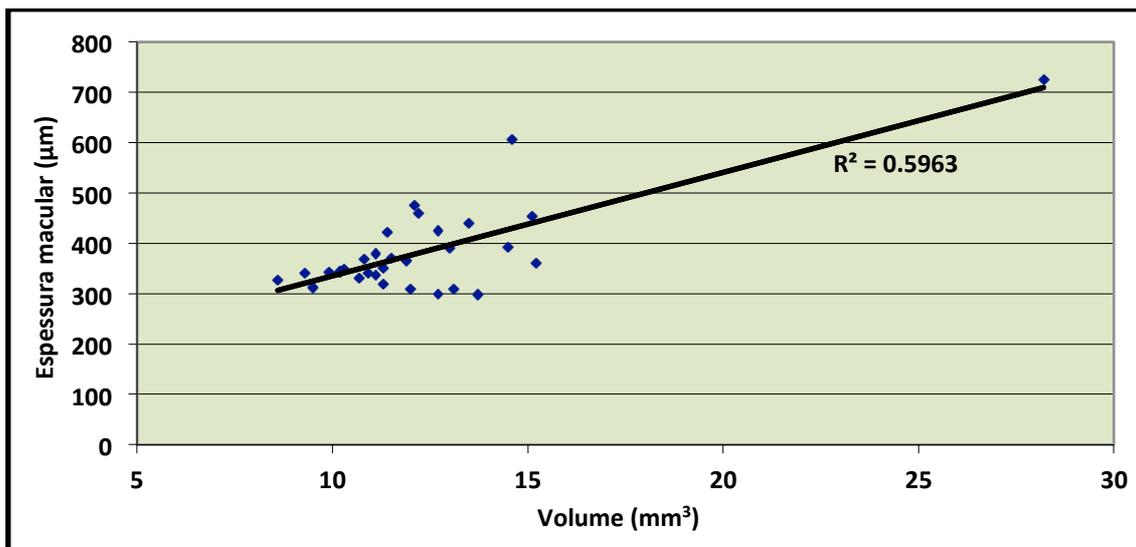


Gráfico 2 – Correlação entre o volume macular e a ESCC.

Interpretação do gráfico 2: existe correlação entre o volume e a ESCC ($p < 0,001$). Observa-se no gráfico correlação em 60% dos dados.

5.12 Correlação entre a acuidade visual e o volume macular

Demonstra-se no gráfico 3 a correlação entre a acuidade visual corrigida e o volume macular:

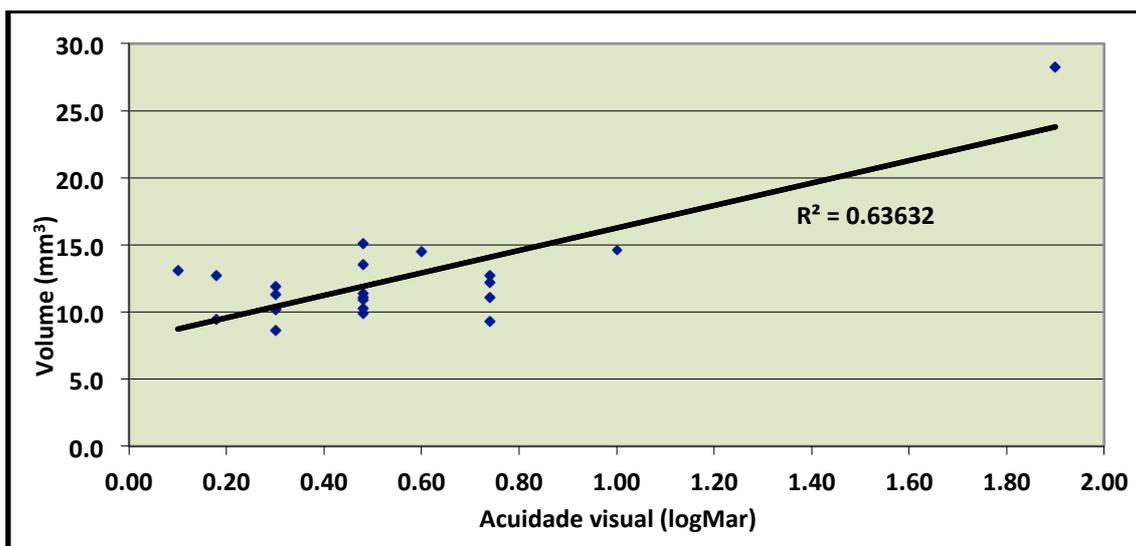


Gráfico 3 – Correlação entre a acuidade visual e o volume macular.

Interpretação do gráfico 3: existe forte correlação entre o volume e a acuidade visual ($p < 0,001$), pois foi encontrada correlação em 64% dos casos.

5.13 Distribuição quanto ao gênero de casos e controles

A distribuição do grupo de casos e controle quanto à variável gênero está distribuída na tabela 13.

Tabela 13 – Distribuição de casos quanto ao gênero. n: número de casos.

Grupos	Variável	n	%
Grupo casos	masculino (1)	36	65,4
	feminino (2)	19	34,5
	Total	55	100,0
Grupo controle	masculino (1)	15	55,5
	feminino (2)	12	44,4
	Total	27	100,0

Interpretação da tabela 13: não existe diferença estatística significativa ($p = 0,209$) entre o gênero entre grupo de casos e grupo controle.

5.14 Distribuição quanto ao gênero e sua correlação com a ESCC

A distribuição quanto ao gênero e sua correlação com a ESCC encontra-se na tabela 14:

Tabela 14 – Parâmetros da ESCC em relação ao gênero.

Gênero	n (%)	Parâmetros	
		Média ESCC	Desvio-padrão
Masculino	36 (65,5%)	393,6	102,2
Feminino	19 (34,5%)	434,2	129,9

Legenda: n: número de casos; ESCC: espessura do subcampo central medida em μm . $p=0,209$.

Interpretação da tabela 14: não existe diferença estatística significativa ($p=0,209$) entre a média da ESCC e o gênero, como mostra a tabela.

5.15 Distribuição quanto ao gênero e sua correlação com a classificação RDNP

A distribuição quanto ao gênero e sua correlação com a classificação RDNP encontra-se na tabela 15.

Tabela 15 – Parâmetros da classificação RDNP em relação ao gênero.

RDNP	Gênero		TOTAL	p
	Masculino	Feminino		
Leve	5 (13,9%)	2 (10,5%)	7 (12,7%)	
Moderada	17 (47,2%)	9 (47,4%)	26 (47,3%)	0,931
Grave	14 (38,9%)	8 (42,1%)	22 (40,0%)	
TOTAL	36 (65,4%)	19 (34,6%)	55 (100,0%)	

Legenda: RDNP: retinopatia diabética não proliferativa; p: significância estatística.

Interpretação da tabela 15: não existe diferença na classificação RDNP em relação ao gênero ($p=0,931$); a maior parte dos pacientes apresenta RDNP moderada, tanto no sexo masculino (47,2%), quanto do sexo feminino (47,4%).

5.16 Distribuição da idade quanto à faixa etária e sua correlação com a ESCC

A distribuição quanto à faixa etária e sua correlação com a ESCC estão apresentadas na tabela 16.

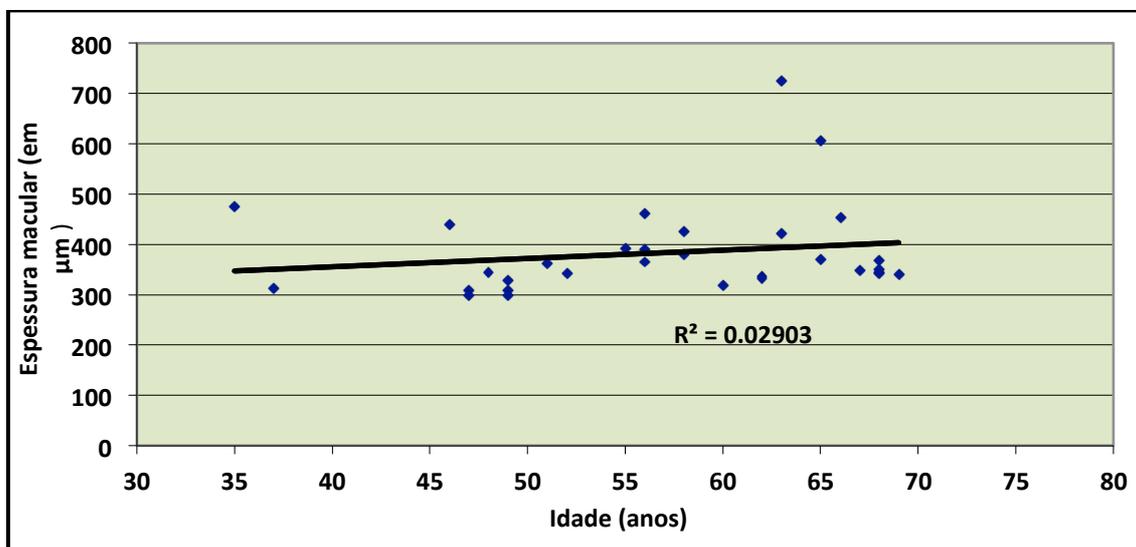
Tabela 16 – Distribuição de casos e controles por faixa etária (em anos).

FAIXA ETÁRIA	PACIENTES/ CASO	PACIENTES/CONTROLE
30-40	02	01
41-50	10	04
51-60	21	07
61-70	32	15

5.17 Correlação entre a faixa etária e a ESCC

A correlação entre a idade e a ESCC está apresentada no gráfico 4.

Gráfico 4 – Correlação entre a idade e a ESCC.



Interpretação do gráfico 4: a análise de regressão linear apresentou pequena correlação entre a idade e a ESCC ($p=0,004$), pois somente em 2,9% dos dados foi encontrada correlação.

5.18 Pesquisa de iatrogenia no grupo de casos

Realizou-se neste trabalho a pesquisa de iatrogenia em todos os pacientes logo após a realização do exame. Nenhum paciente referiu qualquer queixa relacionada ao exame. Não foram observadas complicações na biomicroscopia realizada após o exame de SD-OCT.

6 DISCUSSÃO

O diagnóstico de pacientes diabéticos com retinopatia e edema macular é feito com frequência nos consultórios oftalmológicos. A detecção precoce do EMD possibilita o tratamento ainda nas fases iniciais da doença com benefícios já conhecidos. Assim, um dos maiores desafios na atualidade consiste em diagnosticar a doença o mais precoce possível (VUJOSEVIC et al., 2009).

À medida que a gravidade da retinopatia aumenta, a probabilidade de haver tanto edema subclínico quanto clinicamente significativo também aumenta. Browning et al. (2008) demonstraram que 31,4 % dos pacientes com edema macular subclínico evoluem para EMCS e necessitam tratamento. Portanto é fundamental diagnosticar no primeiro exame todos os pacientes com edema macular subclínico ou clinicamente significativo, com ou sem redução da acuidade visual, e instituir o tratamento quando necessário.

Para tal finalidade utiliza-se a biomicroscopia com lente de contato ou não contato, que permite ao oftalmologista treinado diagnosticar o EMD. Todavia, sabe-se que o edema pode não ser facilmente diagnosticado pelo exame clínico, uma vez que a sua presença não necessariamente induz a deterioração visual. Como propedêutica atual importante, tanto na detecção quanto na avaliação e conduta das doenças retinianas, tem-se utilizado o OCT. A natureza não invasiva deste exame e sua capacidade de criar imagens das estruturas oculares com resolução que se aproxima da microscopia óptica, o tornaram uma ferramenta bastante útil na detecção do edema macular. Atualmente, a tecnologia espectral deste exame tem aumentado o valor clínico da avaliação da doença macular, porque permite observar mudanças estruturais na retina, analisando a integridade de cada camada retiniana (WOLF; WOLF-SCHNURRBUSCH, 2010, MENKE et al., 2009).

Desde a introdução do OCT na prática clínica do oftalmologista, e com o aprimoramento de sua tecnologia, da velocidade de aquisição de imagens e de sua capacidade de resolução, o aparelho tem fornecido informações valiosas sobre várias doenças maculares. A medida da espessura macular pelo OCT permite ao oftalmologista avaliar a eficácia do tratamento do EMD, além de permitir comparar as estruturas retinianas durante o seguimento do tratamento. Esta última particularidade tem sido usada em testes clínicos com novos fármacos. Com o advento dos agentes antiangiogênicos, a avaliação quantitativa do edema e dos infiltrados pelo OCT

mostrou-se mais confiável do que a acuidade visual, bem como permitiu conhecer melhor a doença e a resposta ao tratamento (SAYANAGI; SHARMA; KAISER, 2009).

Os tratamentos do EMD são mais eficazes na prevenção da progressão do edema e da perda da acuidade visual do que na recuperação da espessura macular normal e da acuidade visual perdida; a detecção precoce é necessária e os trabalhos sugerem usar o OCT em qualquer olho com RD antes da fotocoagulação panretiniana, uma vez que o resultado do OCT pode influenciar no uso da terapia adjuvante (BROWNING; FRASER; CLARK, 2007).

Virgilli et al. (2007) sugerem que em casos de incerteza clínica da existência de EMD central, a fotocoagulação macular não deve ser indicada se a espessura retiniana central estiver abaixo de 250 μ m, enquanto que valores acima de 300 μ m ou mais são fortemente indicativos da necessidade de tratamento. Ainda reforça a ideia de que não se deve adiar a fotocoagulação se a espessura for um pouco abaixo de 250 μ m, mas com forte suspeita clínica de EMCS, especialmente em pacientes com EMCS não central, ou seja, espessamento do tamanho de 1 disco papilar dentro da área de 1 disco papilar. No entanto, basear-se apenas em medidas inferiores a 300 μ m no OCT para indicar a fotocoagulação é uma conduta que pode resultar no tratamento de pacientes que iriam melhorar espontaneamente sem o tratamento, haja vista que existe uma correlação entre mudanças morfológicas retinianas e o edema macular vistos no OCT e a perda da função visual associada. No entanto, outros fatores ainda não conhecidos interferem com a indicação do tratamento, o que nos leva a concluir que a espessura retiniana é apenas um dos fatores indicadores do tratamento e pode ser usada como indicador das terapias atuais. Estudos adicionais são necessários para identificar outros fatores que atuam na função visual em presença de edema macular. Entendemos que na indicação de tratamento da doença macular outros indicadores da função visual como acuidade visual e eletrofisiologia podem colaborar para se tomar uma conduta adequada. Quando o OCT está disponível, sugere-se associar os dados do OCT à avaliação clínica da lâmpada de fenda para evitar possíveis erros de diagnóstico, principalmente na doença inicial. Ainda, pode-se ter máculas mais finas em pacientes com RD leve a moderada, sem edema. Já na RDNP grave ou RDP a mácula tende a ser mais espessa que em olhos normais, mesmo sem espessamento clinicamente detectável.

Assim como nos trabalhos de Browning e colaboradores, observou-se no nosso estudo que uma maior espessura retiniana está associada com mais áreas espessadas, maior volume retiniano e pior acuidade visual, além da integridade das camadas

retinianas vistas no OCT terem importantes implicações clínicas no monitoramento do EMD (BROWNING et al., 2009).

- **Correlação entre a ESCC e as variáveis gênero e idade**

Browning, Fraser, Clark (2007) também demonstraram que a espessura retiniana está relacionada ao gênero e poucos trabalhos mostraram a diferença por gênero, o que dificulta a comparação entre trabalhos que não o fizeram.

El-Dairi et al. (2009) concluíram em seu trabalho que a espessura macular, a espessura da camada de fibras nervosas e a topografia do nervo óptico variam em crianças saudáveis com a etnia, o comprimento axial e a idade. O mesmo achado foi encontrado em outros trabalhos que analisaram pacientes maiores de 18 anos sugerindo que parâmetros normativos no OCT-3 com dados de crianças facilitarão o uso do aparelho nas avaliações do glaucoma e outras doenças.

Esta teoria não é compartilhada por Grover ou Chan que concordam em suas discussões que os achados do TD- OCT mostram não haver redução estatisticamente significativa da espessura retiniana com a idade (GROVER et al., 2009; CHAN et al., 2006). O estudo de Grover et al. (2009) também concluiu não haver diferença significativa na espessura retiniana entre homens e mulheres.

No presente estudo observou-se não houve diferença estatisticamente significativa entre a média da ESCC e os gêneros do grupo de casos ($p=0,209$). Também não houve diferença estatística entre os gêneros entre os grupos caso e controle.

Notou-se também que não houve diferença estatística significativa entre os grupos caso e controle em relação às diferentes faixas etárias.

- **Correlação entre a ESCC entre as diferentes classificações RDNP- ETDRS**

Sanchez-Tocino et al. (2002) encontraram pelo OCT-1 que a espessura macular de olhos de pacientes com diabetes mas sem retinopatia, ou olhos com RDNP e sem edema macular ou olhos com RDP sem edema macular, eram maiores que de olhos de pacientes sem diabetes. Concluem ainda que a espessura macular tende a aumentar com a gravidade da retinopatia, com o aumento da permeabilidade vascular retiniana e a quebra da barreira hematorretiniana.

A maior parte dos pacientes do nosso estudo apresentou RDNP moderada, com diferença altamente significativa da ESCC entre as classificações RDNP ($p < 0,001$). A mesma conclusão quanto a maior espessura retiniana em pacientes diabéticos sem edema do que nos olhos de pacientes sem diabetes foi encontrada por Lattanzio et al. (2002). Já Hussain, Hussain e Nutheti (2005) encontraram que a espessura não mostrou diferença entre pacientes com RDNP e com RDP.

No presente estudo encontramos ESCC maiores em diabéticos com edema que em diabéticos sem RDNP e sem EMD com diferença altamente significativa ($p < 0,001$).

- **Comportamento da ESCC na retinopatia e no edema macular**

Takahashi et al. (2006) mostraram que nos estágios precoces do diabetes a camada de fibras nervosas fica mais fina quando comparada a olhos normais e uma frequência maior de apoptose nos estágios precoces do diabetes seria a explicação deste achado. À medida que aumenta a gravidade da retinopatia, aumenta o espessamento retiniano. Browning enfatiza que um estudo único inicial individualizado para comparações futuras longitudinais é importante porque a variação individual é grande com um grande desvio padrão na população sem diabetes (BROWNING; FRASER; CLARK, 2007).

No presente trabalho observou-se que a gravidade da retinopatia é diretamente proporcional à ESCC e, quanto maior a espessura, maior o volume macular.

Browning et al. (2004) sugerem que haja um limiar mais baixo para obter os valores de OCT à medida que aumenta a gravidade da retinopatia. Este autor também considera que tanto a avaliação clínica como o OCT podem detectar a progressão do EMD, visto que apenas a avaliação na lâmpada de fenda poder resultar em erros. No entanto, não há como prever quais pacientes irão apresentar piora do quadro da retinopatia. Ele considerou que não existem características preditivas, dentre as variáveis tipicamente avaliadas pelos oftalmologistas, que podem ser usadas seguramente nesta avaliação. Os autores sugerem um acompanhamento com intervalo de 4 a 6 meses destes pacientes, uma vez que, naqueles pacientes com EM subclínico, a evolução tende a ser lenta (BROWNING; FRASER; CLARK, 2007). Além disso, não se sabe se os pacientes retornarão nas consultas de seguimento.

Browning et al. (2009) buscaram determinar se uma simples medida pelo OCT poderia substituir o conceito de EMD focal ou difuso baseado na associação do número

de áreas espessadas (subcampos) com a acuidade visual, o volume total macular e as mudanças destas variáveis no seguimento pós laser. Neste estudo com 323 olhos eles encontraram uma modesta correlação entre o número de subcampos espessados e a acuidade visual na primeira visita do paciente, mas não encontraram correlação com as mudanças da acuidade visual durante o seguimento dos mesmos. O número de subcampos espessados foi fortemente associado com o volume macular total na primeira visita e um pouco menos com o espessamento médio do subcampo central. O mesmo não foi demonstrado durante o seguimento. O número de subcampos espessados não explica variações adicionais além das variáveis identificadas previamente. Variáveis consideradas preditoras já conhecidas são a idade, o extravasamento macular na angiofluoresceinografia e o espessamento médio foveal.

- **Correlação entre os achados do SD-OCT e a acuidade visual**

Blumenkranz et al. (2010) concluíram que vários fatores influenciam na função visual em olhos com edema macular tais como a característica morfológica do edema (cistóide ou difuso), a duração do edema, a perfusão retiniana, o volume retiniano total e anormalidades na interface vítreoretiniana como membranas, tração da hialoide posterior, e a presença de descolamento de retina seroso ou tracional.

Uma moderada correlação entre a espessura retiniana e a acuidade visual foi sugerida por outros estudos (NUNES et al., 2011). Estes autores compararam a melhor acuidade visual corrigida com as medidas da espessura retiniana com o Cirrus™ SD-OCT em uma série de 62 olhos de pacientes diabéticos tipo 2. Eles encontraram apenas moderada correlação entre a espessura retiniana e a acuidade visual na fóvea central (dentro de 500 µm).

No presente estudo encontrou-se uma correlação de 77% entre a acuidade visual e a ESCC, e uma correlação de 64% entre a acuidade visual e o volume macular.

Recentes achados com o uso do Cirrus™ SD-OCT sugerem uma forte e confiável correlação entre as medidas da camada de fotorreceptores externos com a acuidade visual (FOROOGHIAN et al., 2010). Otani e colaboradores investigaram as mudanças na MLE e na junção entre segmentos interno/externo de fotorreceptores no EMD e sua correlação com as mudanças na melhor acuidade visual corrigida. SD-OCT neste estudo mostrou que a integridade destas estruturas está mais fortemente relacionada com a melhor acuidade visual corrigida que com a ESCC por estarem mais

diretamente relacionadas à função visual (OTANI; YAMAGUCHI; KISHI, 2010). Não se sabe se o encurtamento do segmento externo de fotorreceptores visto no diabetes é causado por múltiplos pontos de quebra da junção do segmento externo e interno, ou de um afinamento generalizado da camada de fotorreceptores externos. As razões são especuladas com base na patofisiologia da doença, ou seja, na isquemia tecidual, na exsudação lipídica e no acúmulo de mediadores inflamatórios no EMD (FOROOGHIAN et al., 2010). A redução do edema macular após terapias nem sempre melhora a acuidade visual, o que sugere que a espessura macular é somente um dos vários fatores que afetam a acuidade visual. Ou seja, estas medidas não explicam todas as variações na acuidade visual, sugerindo que outros fatores como isquemia macular e a função das células retinianas sejam também importantes.

Maheshwary et al. (2010) também consideraram a ruptura da junção de segmentos interno/externo de fotorreceptores como um importante preditor da acuidade visual em pacientes com EMD. A integridade da camada de fotorreceptores retinianos pode ser avaliada pelo OCT de domínio espectral e esta arquitetura retiniana íntegra está correlacionada com a acuidade visual final. Os autores acreditam ser a integridade dos SI/SE de fotorreceptores importantes fatores preditores da acuidade visual. Outros fatores considerados por eles como determinantes da acuidade visual são a isquemia macular e o acúmulo de exsudatos duros subfoveais. Isto foi descrito por estes autores tanto em pacientes não tratados, como naqueles tratados por vitrectomia via pars plana. Os dados quantitativos derivados do OCT são importantes na investigação da relação entre a morfologia retiniana e a acuidade visual no EMD. Similar importância à espessura da camada de fotorreceptores externos foi dada no estudo de Alasil et al. (2010), que mostraram ser a espessura da camada de fotorreceptores externos preditora da acuidade visual.

Neste trabalho observou-se que a integridade da MLE está correlacionada com a ESCC e com a acuidade visual. Pacientes com a MLE íntegra apresentam menor ESCC e acuidade visual significativamente melhor ($p < 0,001$) que pacientes diabéticos com MLE descontínua. Também se verificou que pacientes com MLE descontínua apresentam maior ESCC ($p < 0,001$) e pior acuidade visual. Este achado, relatado pela primeira vez na literatura nacional, traz desde já auxílio direto ao clínico na avaliação pré-tratamento destes casos.

Estudos simultâneos de angiofluoresceinografia e SD-OCT concluíram que a acuidade visual não está associada a presença ou ausência de cistos (BRAR et al.,

2010). No entanto, supõe-se neste estudo que a acuidade visual é uma medida da função foveal e, então, correlaciona-se com o número, tamanho e localização dos cistos.

No presente estudo a maior parte dos pacientes apresentou EMC (49,1%) e houve diferença significativa entre os diferentes tipos de edema (EMC, descolamento seroso e edema difuso) e a média da ESCC e da acuidade visual. Pacientes com EMC foram aqueles com pior visão. Este achado também é importante na avaliação inicial de pacientes com EMD.

7 CONCLUSÕES

Pacientes com EMD apresentam média de ESCC de $407,6 \pm 113,0 \mu\text{m}$ (normais $< 250 \mu\text{m} \pm 15 \mu\text{m}$) e diabéticos sem EMD de $252 \pm 12,4 \mu\text{m}$.

1 – Após correlacionar a ESCC com as variáveis (classificação RDNP, tipo de edema, integridade da MLE e AV) encontrou-se que:

- Houve correlação direta entre a média da ESCC com a classificação RDNP. 47,3% dos diabéticos apresentaram RDNP moderada, 40% grave e 12,7% RDNP leve. Pacientes com quadro leve apresentam menor média de ESCC ($305,1 \mu\text{m}$) que RDNP moderada ($364,2 \mu\text{m}$) e que com RDNP grave, que apresentaram maior média de ESCC ($491,4 \mu\text{m}$);
- O tipo descolamento seroso apresentou maior média de ESCC ($488,7 \mu\text{m}$); seguido do EMC ($426,7 \mu\text{m}$) e do edema difuso ($356 \mu\text{m}$);
- Pacientes com MLE íntegra apresentaram menor média da ESCC ($368,7 \mu\text{m}$) que aqueles com MLE descontínua ($521,4 \mu\text{m}$);
- Quanto maior a ESCC, pior foi a AV.

2 – Em relação a acuidade visual concluiu-se que:

- Pacientes com EMC apresentaram pior média de acuidade visual (0,58) seguido daqueles com descolamento seroso (0,49) e edema difuso (0,38);
- Pacientes com MLE íntegra apresentaram melhor AV corrigida (0,37) que pacientes com MLE descontínua (0,85).

3 – Comparando-se a AV e o volume entre casos e controles, notou-se que diabéticos com EMD apresentaram pior AV corrigida (0,49) que pacientes sem EMD (0,12). Pacientes com EMD apresentaram maior volume macular ($13 \pm 3,1$) que diabéticos sem edema ($10,10 \pm 0,6$).

8 PERSPECTIVAS FUTURAS

Novas versões de OCT talvez sejam capazes de definir com maior precisão e sofisticação os conceitos clínicos habituais e as dúvidas pertinentes às implicações práticas do aparelho. Além disso, informações do exame clínico, fotografia de fundo colorida ou angiofluoresceinografia quando somadas ao OCT fornecem uma definição de maior poder preditivo.

Melhores resoluções, alta definição e resultados refinados com SD-OCT podem trazer respostas com clareza e precisão ainda sem definição com o OCT-3 e, junto com outras modalidades diagnósticas, explicar o que hoje apenas é inconclusivo ou questionável. SD-OCT é um excelente substituto de exames invasivos para detecção e avaliação de mudanças estruturais maculares, e servirá para, num futuro próximo, explicar mudanças funcionais e os resultados visuais de muitas outras doenças retinianas.

Ainda, a possibilidade de se obter na mesma plataforma de aparelhos resultados de outros exames como angiofluoresceinografias, *red free* e autofluorescência poderia aprimorar na interpretação de dados e aperfeiçoamento diagnóstico.

REFERÊNCIAS

AGARDH, E.; TORFFVIT, O.; AGARDH, C.D. The prevalence of Retinopathy and associated medical risk factors in type i (insulin-dependent) diabetes mellitus. **Journal of Internal Medicine**, v. 226, p. 47-52, 1989.

AIELLO, L. P. et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. **New England Journal of Medicine**, v. 331, p. 1480-1487, 1994.

ALASIL, T. et al. Relationship between optical coherence tomography retinal parameters and visual acuity in diabetic macular edema. **Ophthalmology**, v. 117, p. 2379-2386, 2010.

ALKURAYA, H.; KANGAVE, D. The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. **International Ophthalmology**, v. 26, p. 93-99, 2005.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: clinical practice recommendations 2002. Diabetic nephropathy. **Diabetes Care**, v. 25(Suppl 1): S p. 85-89, 2002a.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: clinical practice recommendations 2002. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. **Diabetes Care**, v. 25 (Suppl 1): S, p. 28-32, 2002b.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: clinical practice recommendations 2002. Implications of the Diabetes Control and Complications Trial. **Diabetes Care**, v. 25(Suppl 1): S, p. 25-27, 2002c.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: clinical practice recommendations 2002. Aspirin therapy in diabetes. **Diabetes Care**, v. 25(Suppl):S, p. 78-79, 2002d.

BLAIR, N. P. et al. Correlation between microaneurysms and retinal thickness in diabetic macular edema. **Retina**, v. 28, p. 1097-1103, 2008.

BLUMENKRANZ, M. S. et al. Correlation of visual acuity and macular thickness measured by optical coherence tomography in patients with persistent macular edema. **Retina**, v. 30, p. 1090-1094, 2010.

BOELTER, M. C. et al. Fatores de risco para retinopatia diabética. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 66, p. 239-247, 2003.

BOELTER, M. C. et al. Proliferative Diabetic Retinopathy is associated with microalbuminúria in patients with type 2 diabetes. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 39, p. 1033-1039, 2006.

BRAR, M. et al. Correlation between morphologic features on spectral-domain optical coherence tomography and angiographic leakage patterns in macular edema. **Retina**, v.30, p. 383-389, 2010.

BRESSLER, N. M. et al. Retinal thickness on Stratus Optical Coherence Tomography in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy. **American Journal of Ophthalmology**, v. 145, n. 5, p. 894-901, May 2008.

BROWNING, D. J. et al. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. **Ophthalmology**, v. 111, n.4, p. 712-715, 2004.

BROWNING, D. J.; FRASER, C. M.; CLARK, S. The relationship of macular thickness to clinically graded diabetic retinopathy severity in eyes without clinically detected diabetic macular edema. **Ophthalmology**, v. 115, n. 3, p. 533-539, 2007.

BROWNING, D. J.; FRASER, C. M. The predictive value of patient and eye characteristics on the course of subclinical diabetic macular edema. **American Journal of Ophthalmology**, v.145, n.1, p.149-154, 2008.

BROWNING, D. J. et al. Optical coherence tomography measurements and analysis methods in optical coherence tomography studies of diabetic macular edema. **Ophthalmology**, v.115, p. 1366-1371, 2008.

BROWNING, D. J. et al. Association of the extent of diabetic macular edema as assessed by optical coherence tomography with visual acuity and retinal outcome variables. **Retina**, v. 29, p. 300-305, 2009.

BYEON, S. H. et al. Foveal ganglion cell layer damage in ischemic diabetic maculopathy. **Ophthalmology**, v.116, p. 1949-1958, 2009.

CHAN, A. et al. Normal macular thickness measurements in healthy eyes using stratus optical coherence tomography. **Archives of Ophthalmology**, v.124, p.193-198, 2006.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **New England Journal of Medicine**, v. 329, p. 977-986, 1993.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL (DCCT). The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. **Archives of Ophthalmology**, v. 113, p. 36-51, 1995a.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL (DCCT). The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. **Diabetes**, v. 44, p. 968-983, 1995b.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL (DCCT). Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy

[published erratum in N Engl J Med 2000;343:1376]. **New England Journal of Medicine**, v. 342, p. 381-389, 2000.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. (DCCT). Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial [commented on Diabetes Care 2001; 24:794-6] **Diabetes Care**, v. 23, p. 1084-1091, 2000.

DIABETIC RETINOPATHY CLINICAL RESEARCH NETWORK (DRCR). Diurnal variation in retinal thickening measurement by Optical Coherence Tomography in Center-involved diabetic macular edema. **Archives of Ophthalmology**, v. 124, p. 1701-1707, 2006.

DIABETIC RETINOPATHY VITRECTOMY STUDY REPORT 5. Early Vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four year results of a randomized trial. **Archives of Ophthalmology**, v. 108, p. 958-964, 1990.

DYCK, P. J. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester diabetic neuropathy study [published erratum in Neurology 1993; 43:2345]. **Neurology**, v. 43, p: 817-824, 1993.

EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP-ETDRS report n 4: Photocoagulation for diabetic macular edema. **International Ophthalmology Clinics**, v. 27. p. 265-272, 1987.

EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP-ETDRS report number 12. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. **Ophthalmology**, v. 98, p. 823-833, 1990.

EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP-ETDRS report number 7. Early treatment diabetic retinopathy study design and baseline patient characteristics. **Ophthalmology**, v. 98. p. 741-756, 1991.

EARLY TREATMET DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP: Early photocoagulation for diabetic retinopathy. **Ophthalmology**, v. 98, p. 766-785, 1991.

EL-DAIRI, M. A. et al. Optical coherence tomography in the eyes of normal children. **Archives of Ophthalmology**, v. 127, p. 50-58, 2009.

EMANUELE, N. et al. Ethnicity, race, and baseline Retinopathy correlates in the veterans affairs diabetes trial. **Diabetes Care**, v. 28, p. 1954-1958, 2005.

ESTEVEZ, J. et al. Fatores de risco para retinopatia diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.52/53, p. 431-441, 2008.

FONG, D. S. et al. Diabetic Retinopathy. **Diabetes Care**, v.26, p. 226-229, 2003.

FOROOGHIAN, F. et al. Relationship between photoreceptor outer segment length and visual acuity in diabetic macular edema. **Retina**, v.30, p. 63-70, 2010.

FUNATSU, H. et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. **Ophthalmology**, v.116, p. 73-7, 2009.

GRENGA, P. et al. Efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide in long standing diabetic macular edema. **Retina**, v.28, p. 1270-1275, 2008.

GROVER, S. et al. Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (Spectralis). **American Journal of Ophthalmology**, v.148, p. 266-271, 2009.

HAN, I. C.; JAFFE, G. J. Evaluation of artifacts associated with macular Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. **Ophthalmology**, v. 117, p. 1177-1189, 2010.

HANNOUCHE, R. Z.; ÁVILA, M.P. **Medida da espessura retiniana no edema macular diabético clinicamente significativo, pela tomografia de coerência óptica**. 2009, Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)- Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2009.

HO, J. et al. Assessment of artifacts and reproducibility across spectral- and time-domain optical coherence tomography devices. **Ophthalmology**, v. 116, p. 1960-1970, 2009.

HUANG, D. et al. Optical Coherence Tomography. *Science*, v.254, p. 1178-1181, 1991.

HUSSAIN, A.; HUSSAIN, N.; NUTHETI, R. Comparison of mean macular thickness using optical coherence tomography and visual acuity in diabetic retinopathy. **Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 33, p. 240-245, 2005.

ITOI, K. et al. Relationship between Diabetic Macular Edema and Peripheral Th1/Th2 balance. **Ophthalmologica**, v.222, p. 249-253, 2008.

JANKA, H. U. et al. Impact of blood pressure on Diabetic Retinopathy. **Diabetes & Metabolism**, v. 15, p. 333-337, 1989.

JORGE, E. Laser em retinopatia diabética. In: Congresso da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo, 28., 2003, Goiânia. **Apresentação oral...** Goiânia, 2003.

KELTY, P. J. et al. Macular thickness assessment in healthy eyes based on ethnicity using stratus OCT optical coherence tomography. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 49, p. 2668-2672, 2008.

KIERNAN, D. F.; MIELER, W. F.; HARIPRASAD, S. M. Spectral-Domain optical coherence tomography: a comparison of modern high-resolution retinal imaging systems. **American Journal of Ophthalmology**, v. 149, p. 18-31, 2010.

KLEIN, R. et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. **Archives of Ophthalmology**, v. 102, p. 520-526, 1984.

KLEIN, R.; KLEIN, B. E. K.; MOSS, S. E. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. **Archives of Ophthalmology**, v. 102, p. 527-532, 1984.

KLEIN, R.; KLEIN, B. E. K.; MOSS, S. E. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XIV. Ten year incidence and progression of diabetic retinopathy. **Archives of Ophthalmology**, v. 112, p. 1217-1228, 1994.

KLEIN, B. E.; MOSS, S. E.; KLEIN, R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. **Diabetes Care**, v. 13, p. 34-40, 1990.

KLEIN, R. et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. (WESDR, 2009), **Ophthalmology**, v. 116, p. 497-503, 2009.

KLEIN, R. et al. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus. (WESDR). **Ophthalmology**. v. 117, n.1, p. 63-70, 2010.

KULLBERG, C. E. et al. Prevalence of retinopathy differs with age at onset of diabetes in a population of patients with type 1 diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 19, p. 924-931, 2002.

LATTANZIO, R. et al. Macular thickness measured by optical coherence tomography (OCT) in diabetic patients. **European Journal of Ophthalmology**, v. 12, p. 482-487, 2002.

LEITE, S. A. O. et al. Enfoque multidisciplinar ao paciente diabético: avaliação do impacto do "staged diabetes management" em um sistema de saúde privado. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 45, p. 481-486, 2001.

LODUCA, A. L. et al. Thickness mapping of retinal layers by spectral-domain optical coherence tomography. **American Journal of Ophthalmology**, v. 150, p. 849-855, 2010.

MAHESHWARY, A. S. et al. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. **American Journal of Ophthalmology**, v. 150, p. 63-67, 2010.

MATTHEWS, D. R. et al. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69, **Archives of Ophthalmology**, v. 122, p. 1631-1640, 2004.

MENKE, M. N. et al. Reproducibility of retinal thickness measurements in healthy subjects using spectralis optical coherence tomography. **American Journal of Ophthalmology**, v. 147, p. 467-472, 2009.

MOREIRA, R. O. et al. Use of optical coherence tomography (OCT) and indirect ophthalmoscopy in the diagnosis of macular edema in diabetic patients. **International Ophthalmology**, v. 24, n.6, p. 331-336, 2003.

MOTTA, M. M. S.; COBLENTZ, J.; MELO, L. G. N. Aspectos atuais na fisiopatologia do edema macular diabético. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 67, p. 45-49, 2008.

MURAKAMI, T. et al. Association of pathomorphology, photoreceptor status, and retinal thickness with visual acuity in diabetic retinopathy. **American Journal of Ophthalmology**, v. 151, p. 310-317, 2011.

NOVOTNY, H. R.; ALVIS, D. L. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. **Circulation**, v. 24, p. 82-88, 1961.

NUNES, S. et al. Central retinal thickness measured with HD-OCT shows a weak correlation with visual acuity in eyes with CSME. **British Journal of Ophthalmology**, v. 94, p. 1201-1204, 2011.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Prevention of blindness from diabetes mellitus. **.Net**, Genebra, 2005. Disponível em <<http://www.who.int/blindness/Prevention%20of%20Blindness%20from%20Diabetes%20Mellitus-with-cover-small.pdf>>. Acesso em: 04 jan. 2009.

OTANI, T.; KISHI, S.; MAUYAMA, Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. **American Journal of Ophthalmology**, v. 127, n. 6, p. 688-693, 1999.

OTANI, T.; YAMAGUCHI, Y.; KISHI, S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. **Retina**, v. 30, n.5, p. 774-780, 2010.

PARK, H. Y-L.; KIM, I.T.; PARK, C.K. Early diabetic changes in the nerve fibre layer at the macula detected by spectral domain optical coherence tomography. **British Journal of Ophthalmology**. *bj.o.2010.191841Published Online First: 7 January 2011.*

SADDA, S. R. et al. Errors in retinal thickness measurements obtained by optical coherence tomography. **Ophthalmology**, v. 113, n. 2, p. 285-293, Feb. 2006.

SANCHEZ-TOCINO, H. et al. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 43, n. 5, p. 1588-1594, May 2002.

SAYANAGI, K.; SHARMA, S.; KAISER, P. K. Comparison of retinal thickness measurements between three-dimensional and radial scans on spectral-domains optical coherence tomography. **American Journal of Ophthalmology**, v. 148, p. 431-438, 2009.

SOUSA NETO, A. **Perfil morfofuncional de pacientes com retinopatia diabética sem baixa acuidade visual severa em hospital público de referência em diabetes no Brasil**. 2008. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde)- Universidade de Brasília, Brasília, 2008.

STRATTON, I. M. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular Complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. **British Medical Journal**, v. 321, p. 405-412, 2000.

TALEB, A.; ÁVILA, M. P.; MOREIRA, H. **As condições de saúde ocular no Brasil - 2009**. 1. ed. São Paulo: Conselho Brasileiro de Oftalmologia, 2008.

TAKAHASHI, H. et al. Diabetes-associated retinal nerve fiber damage evaluated with scanning laser polarimetry. **American Journal of Ophthalmology**, v. 142, p. 88-94, 2006.

UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). [commented on ACP J Club 1999;130:2-3]. **Lancet**, v. 352, p. 837-853, 1998.

VIEIRA, S. **Introdução à Bioestatística**. Rio de Janeiro: Elsevier Editora. 2009

VIRGILLI, G. et al. Optical Coherence Tomography versus Stereoscopic Fundus Photography or Biomicroscopy for Diagnosing Diabetic Macular Edema: A Systematic Review. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 48, p. 4963-4973, 2007

VOJUSEVIC, S. et al. Screening for diabetic retinopathy: 1 and 3 nonmydriatic 45-degree digital fundus photographs vs 7 standard early treatment diabetic retinopathy study fields. **American Journal of Ophthalmology**. v. 148, p. 111-118, 2009.

WAKITANI, Y. et al. Macular thickness measurements in healthy subjects with different axial length using optical coherence tomography. **Retina**, v. 23, n. 2, p.177-182, 2003.

WILKINSON, C. P. et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. **Ophthalmology**, v. 110, n. 9, p.1675-1676, 2003.

WOLF, S.; WOLF-SCHNURRBUSCH, U. Spectral-Domain optical coherence tomography use in macular diseases: a review. **Ophthalmologica**, v. 224, p. 333-340, 2010.

YEUNG, L. et al. Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and fluorescein angiography patterns in diabetic macular edema. **Ophthalmology**, v. 116, p. 1158-1167, 2009.

ZHANG, L. et al. Risk of developing retinopathy in diabetes control and complications trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. **Diabetes Care**, v. 24, p. 1275-1279, 2001.

ZEIMER, R. et al. In vivo evaluation of a noninvasive method to measure the retinal thickness in primates, **Archives of Ophthalmology**, v. 107, p. 1006-1009, 1989.

ANEXOS

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética 1

	<small>SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS HOSPITAL DAS CLÍNICAS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA MÉDICA HUMANA E ANIMAL</small>	
-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

PROTOCOLO CEPMHA/HC/UFG Nº 166/09 **Goiânia, 12/11/2009**

INVESTIGADOR (A) RESPONSÁVEL: Dra. Rosana Zacarias Hannouche

TÍTULO: “Tomografia de coerência óptica: Medida da espessura foveal central na retinopatia diabética não proliferativa”

Área Temática: Grupo III
Local de realização: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás – CEROF

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, analisou e aprovou o projeto de pesquisa acima referido, juntamente com os documentos apresentados e o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes.

Informamos que não há necessidade de aguardar o parecer da CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa para iniciar a pesquisa.

Após início do estudo, o pesquisador responsável **deverá encaminhar ao CEPMHA/HC/UFG, relatórios semestrais** do andamento da pesquisa, encerramento, conclusão(ões) e publicação(ões).

O CEPMHA/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 196/96 (*Manual Operacional Para Comitês de Ética em Pesquisa – Item 13*)


Farm. José Mário Coelho Moraes
Coordenador do CEPMHA/HC/UFG

1ª AVENIDA, S/Nº, SETOR LESTE UNIVERSITÁRIO - CEP: 74 605-050 - FONE: 3269 8338 - FAX: 3269 8426
GOIÂNIA - GOIÁS

Anexo 2 – Parecer do Comitê de Ética 2

PROCOLO CEP/HC/UFG Nº. 166/2009

Goiânia, 10/10/2011.

INVESTIGADOR (A) RESPONSÁVEL (IES): Dra. Rosana Zacarias Hannouche

TÍTULO INICIAL: Tomografia de coerência óptica: medida de espessura foveal central na retinopatia diabética não proliferativa.

TÍTULO MODIFICADO: “Tomografia de coerência óptica: medida da espessura do subcampo central na retinopatia diabética não proliferativa”

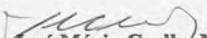
Área Temática: Grupo III

Área de Conhecimento: Ciências da Saúde

DOCUMENTOS ANALISADOS:

1. Carta justificando e solicitando autorização para modificação no título, passando a ser: “Tomografia de coerência óptica: medida da espessura do subcampo central na retinopatia diabética não proliferativa”;
2. Nova Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos com o título modificado.

Comunicamo-lhe que o Comitê de Ética em Pesquisa/HC/UFG, **analisou** e **aprovou** os documentos acima referidos, e estes foram considerados em acordo com os princípios éticos vigentes, estando, portanto, autorizada a solicitação acima referida.


Farm José Mário Coelho Moraes
Coordenador do CEP/HC/UFG

Anexo 3 – Parecer do Comitê de Ética 3



PROTOCOLO CEP/HC/UFG Nº. 166/2009

Goiânia, 07/11/2011.

INVESTIGADOR (A) RESPONSÁVEL (IES): Dra. Rosana Zacarias Hannouche

TÍTULO INICIAL: Tomografia de coerência óptica: medida de espessura foveal central na retinopatia diabética não proliferativa.

TÍTULO MODIFICADO: “Tomografia de coerência óptica: medida da espessura do subcampo central no edema macular diabético”

Área Temática: Grupo III

Área de Conhecimento: Ciências da Saúde/Medicina

DOCUMENTOS ANALISADOS:

1. Carta justificando e solicitando autorização para modificação no título, passando a ser: “Tomografia de coerência óptica: medida da espessura do subcampo central no edema macular diabético”;
2. Nova Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos com o título modificado.

Comunicamo-lhe que o Comitê de Ética em Pesquisa/HC/UFG, **analisou e aprovou** os documentos acima referidos, e estes foram considerados em acordo com os princípios éticos vigentes, estando, portanto, autorizada a solicitação acima referida.


Farm. José Mário Coelho Moraes
Coordenador do CEP/HC/UFG

Anexo 4 – TCLE**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você que está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a) em uma pesquisa intitulada “TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA: MEDIDA DA ESPESSURA FOVEAL CENTRAL NA RETINOPATIA DIABÉTICA NÃO PROLIFERATIVA”. Meu nome é Rosana Zacarias Hannouche, sou a pesquisadora responsável e minha área de atuação é Oftalmologia. Após ler com atenção este documento ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é da pesquisadora responsável. Em caso de dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Dra. Rosana Zacarias Hannouche nos telefones: 3269-8443 ramais 8442 e 8453, ou 9138-3009. Em caso de dúvidas sobre os seus direitos como participante nesta pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Médica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, nos telefones: 3269-8338 ou 3269-8426.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE A PESQUISA

- O título do projeto que você está sendo convidado(a) a participar é: " TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA: MEDIDA DA ESPESSURA FOVEAL CENTRAL NA RETINOPATIA DIABÉTICA NÃO PROLIFERATIVA". Meu nome é Rosana Zacarias Hannouche. Sou médica oftalmologista, formada na Universidade Federal de Goiás. Além de atender no meu consultório, sou professora voluntária em um serviço de residência médica, orientando residentes e estagiários.

- O objetivo principal da nossa pesquisa é descobrir precocemente se você tem a sua retina comprometida pelo diabetes, ou seja, saber se você apresenta a doença do diabetes nos seus olhos. Você irá me ajudar a esclarecer quando devo indicar o tratamento da doença.

- O seu maior benefício participando da pesquisa será receber o tratamento da sua doença o mais rápido possível para evitar que a doença traga consequências irreversíveis e cegueira. Outro grande benefício para você será você poder receber os mais modernos tratamentos disponíveis na rede pública com médicos especialistas em doenças da retina, num hospital de referência.

- Para isto, se você participar do estudo, será feito um exame completo dos seus olhos, com medida da visão, saber o quanto você enxerga, e preenchimento de uma ficha que inclui a sua idade e sexo. Também iremos prescrever óculos quando necessário. Será feito um exame de todo o seu olho e, principalmente, do fundo do olho, que é onde o diabetes causa maior prejuízo, Serão feitos 2 (dois) exames para estudar a doença nos seus olhos. O primeiro exame se chama Angiofluoresceinografia e será feito por médico e enfermeiro treinados para isto. Este exame é feito há mais de 40 anos. Você somente poderá fazer o exame se não for alérgico a nada. Se você for alérgico a qualquer coisa, seja remédio, corantes ou comidas, você não deve fazê-lo, pois em algumas poucas pessoas, ele pode trazer efeitos colaterais. Caso você não queira realizar o exame, você tem completa liberdade para não fazê-lo. Ele é feito usando um contraste na sua veia do braço. Estes efeitos são geralmente transitórios e não requerem tratamento. São eles: sua pele, lágrima e saliva podem ficar amareladas por poucas horas, até o corante ser eliminado do seu corpo. A pele pode ficar vermelha, e formigar a sua boca e dar sensação de gosto de metal na sua boca. Podem ocorrer algumas reações adversas devido à alergia ao corante. Estas reações são: vontade de vomitar (é a mais frequente), vômitos, tontura, mal estar, espirros, coceira na pele e aumentar a saliva da sua boca. Elas começam 30 segundos após injeção do contraste e podem durar de 30 a 90 segundos. Algumas poucas vezes podem ocorrer: coceiras mais fortes, sensação de desmaiar, machucar a veia do braço e inflamar esta veia ou machucar o nervo do braço. As reações mais graves são quadros de alergia, que podem ser intensos, e

dificultar a sua respiração, inchar a garganta e provocar parada cardio-respiratória. Mas a equipe que fará o seu exame está treinada para te socorrer caso você tenha qualquer sinal de que está passando mal e fará prontamente o seu tratamento. Este exame ajuda a estudar a sua doença e a sabermos qual o melhor tipo de tratamento para você. Ele pode mostrar alterações nos seus olhos que outros exames não mostram. Nesta sua primeira consulta é importante para conhecermos a sua retina que você faça este exame. Nos seus próximos acompanhamentos e durante o seu tratamento, você poderá não precisar fazer este exame, se a sua doença estiver sob controle. O outro exame que você fará é o mais moderno aparelho disponível do momento para estudar a sua doença. Este exame se chama TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA. Para estes dois exames, você terá suas pupilas dilatadas com dois colírios que se chamam fenilefrina e tropicamida.

- Nenhuma lesão aos seus olhos poderá ser causada pela pesquisa. Estes colírios não fazem mal aos seus olhos. O desconforto será apenas no momento da aplicação dos colírios, que podem causar um pouco de ardor, embaçar a sua visão, lacrimejar os seus olhos e uma dificuldade em ficar no sol durante o período que a pupila está dilatada, que é em torno de 24 horas, mas que pode variar de um indivíduo para outro. Mas voltará tudo ao normal, quando o efeito do colírio acabar. Algumas pessoas podem apresentar com o uso da fenilefrina batimentos cardíacos rápidos, irregulares e palpitações, aumento da pressão arterial, aumento da quantidade de suor e dor de cabeça na testa. A tropicamida também pode dar algumas reações adversas. São elas: aumento da pressão intra-ocular, boca seca, taquicardia, dor de cabeça, alergia, problemas de comportamento e, em crianças, problemas cardio-respiratórios. Os colírios podem trazer outros problemas para quem tem glaucoma, mas se este for o seu caso, você não poderá participar da pesquisa.

- O exame da tomografia dos seus olhos é incapaz de causar qualquer lesão ou prejuízo nos seus olhos. Será como uma fotografia dos seus olhos, pois ele não entra em contato com o seu olho e é realizado em alguns segundos.

- Você não está abrindo mão dos seus direitos legais ao participar da pesquisa e assinar este termo de consentimento. Mesmo assim, caso haja qualquer tipo de dano, confirmado por oftalmologista, ao seu olho examinado durante a pesquisa, você terá o direito de pleitear indenização do fato.

- Já existem estudos com outros aparelhos para estudar a sua doença, mas ainda não estão disponíveis no CEROF.

- Após estes exames, e diagnosticado o problema nos olhos, você será encaminhado para tratamento específico no setor de retina do CEROF. Não haverá necessidade de retornar com a médica da pesquisa. Após estes exames, você fará os exames no laboratório da UFG de hemoglobina glicosilada e taxa de excreção de albumina. Estes exames ajudam a fazer o controle da sua doença. São exames normalmente feitos em diabéticos para acompanhar o diabetes.

- A sua pesquisa será feita numa instituição pública. Não haverá nenhum tipo de pagamento, bônus ou gratificação financeira por você participar da pesquisa.

- Participando desta pesquisa, você poderá saber se sua doença está acometendo os seus olhos e terá seu tratamento adequado evitando que haja piora da doença.

- É importante que você procure manter um controle da sua doença através de uma dieta acompanhada por nutricionista e seu médico do diabetes (endocrinologista) para que o resultado do seu tratamento seja bom.

- A duração da participação na pesquisa será de apenas uma consulta. Não haverá retornos com a médica da pesquisa. No entanto, posteriormente, você poderá ter o seu acompanhamento no ambulatório de retina.

- Será mantido segredo com relação ao seu nome e a sua participação na pesquisa. Todos os exames feitos em você serão mantidos em segredo pela pesquisadora.

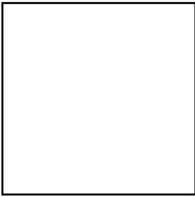
- Você apresenta a garantia de liberdade de não aceitar a participar da pesquisa, bem como retirar o consentimento sem que isso prejudique a continuidade do seu acompanhamento e tratamento usuais.

- Os dados que serão coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa e não serão armazenados para estudos futuros.

Dra. Rosana Zacarias Hannouche CRM-GO 8300
CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO DA PESQUISA

Eu, _____, RG _____, CPF _____, prontuário N° _____, concordo em participar do estudo, **“TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA: MEDIDA DA ESPESSURA FOVEAL CENTRAL NA RETINOPATIA DIABÉTICA NÃO PROLIFERATIVA”** como sujeito. Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pela pesquisadora Dra. Rosana Zacarias Hannouche sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da minha participação. Foi me garantido (a) que posso retirar meu consentimento a qualquer momento sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção do meu acompanhamento, assistência e/ou tratamento. Além disso, ficou bem explicado que terei pleno direito de indenização por danos eventuais decorrentes da minha participação.
Goiânia, ____ de _____ de 200 ____.

Nome e assinatura do paciente ou responsável legal:

Assinatura Dactiloscópica: 

Nome e assinatura do pesquisador responsável:
Dra. Rosana Zacarias Hannouche

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimento sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

Testemunhas:
Nome: _____ Assinatura: _____
Nome: _____ Assinatura: _____

• Observações complementares:

Anexo 5 – Normas de publicação dos respectivos periódicos

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- [Escopo e política](#)
- [Metodologia](#)
- [Tipos de manuscrito](#)
- [Processo Editorial](#)
- [Forma e preparação de manuscritos](#)

Escopo e política

O **ARQUIVOS BRASILEIROS DE OFTALMOLOGIA** (ABO, ISSN 0004-2749 - versão impressa e ISSN 1678-2925 - versão eletrônica), publicação bimestral oficial do Conselho Brasileiro de Oftalmologia, objetiva divulgar estudos científicos em Oftalmologia, Ciências Visuais e Saúde Pública, fomentando a pesquisa, o aperfeiçoamento e a atualização dos profissionais relacionados à área.

Metodologia

São aceitos manuscritos originais, em português, inglês ou espanhol que, de acordo com a metodologia empregada, deverão ser caracterizados em uma das seguintes modalidades:

Estudos Clínicos

Estudos descritivos ou analíticos que envolvam análises em seres humanos ou avaliem a literatura pertinente a seres humanos.

Estudos Epidemiológicos

Estudos analíticos que envolvam resultados populacionais.

Estudos de Experimentação Laboratorial

Estudos descritivos ou analíticos que envolvam modelos animais ou outras técnicas biológicas, físicas ou químicas.

Estudos Teóricos

Estudos descritivos que se refiram à descrição e análise teórica de novas hipóteses propostas com base no conhecimento existente na literatura.

Tipos de Manuscrito

A forma do manuscrito enviado deve enquadrar-se em uma das categorias a seguir. Os limites para cada tipo de manuscrito estão entre parênteses ao final das descrições das categorias. A contagem de palavras do manuscrito refere-se do início da introdução ao final da discussão, portanto, não participam da contagem a página de rosto, *abstract*, resumo, referências, agradecimentos, tabelas e figuras incluindo legendas.

Editoriais

Os editoriais são feitos a convite e devem ser referentes a assuntos de interesse atual, preferencialmente relacionados a artigos publicados no mesmo fascículo do ABO (limites máximos: 1.000 palavras, título, 2 figuras ou tabelas no total e 10 referências).

Artigos Originais

Artigos originais apresentam experimentos completos com resultados nunca publicados (limites máximos: 3.000 palavras, título, resumo estruturado, 7 figuras ou tabelas no total e 30 referências). A avaliação dos manuscritos enviados seguirá as prioridades abaixo:

- 1. Informação nova e relevante comprovada em estudo com metodologia adequada.*
- 2. Repetição de informação existente na literatura ainda não comprovada regionalmente baseada em estudo com metodologia adequada.*
- 3. Repetição de informação existente na literatura e já comprovada regionalmente, desde que baseada em estudo com metodologia adequada.*

** Não serão aceitos manuscritos com conclusões especulativas, não comprovadas pelos resultados ou baseadas em estudo com metodologia inadequada.*

Relatos de Casos ou Série de Casos

Relatos de casos ou séries de casos serão considerados para publicação se descreverem achados com raridade e originalidade ainda não comprovadas internacionalmente, ou quando o relato apresentar respostas clínicas ou cirúrgicas que auxiliem na elucidação fisiopatológica de alguma doença (limites máximos: 1.000 palavras, título, resumo não estruturado, 4 figuras ou tabelas no total e 10 referências).

Cartas ao Editor

As cartas ao editor serão consideradas para publicação se incluírem comentários pertinentes a manuscritos publicados anteriormente no ABO ou, excepcionalmente, resultados de estudos originais com conteúdo insuficiente para serem enviados como Artigo Original. Elas devem introduzir nova informação ou nova interpretação de informação já existente. Quando seu conteúdo fizer referência a algum artigo publicado no ABO, este deve estar citado no primeiro parágrafo e constar das referências. Nestes casos, as cartas estarão associadas ao artigo em questão, e o direito de réplica dos autores será garantido na mesma edição. Não serão publicadas cartas de congratulações (limites máximos: 700 palavras, título, 2 figuras ou tabelas no total e 5 referências).

Manuscritos de Revisão

Manuscritos de revisão seguem a linha editorial da revista e são aceitos apenas por convite do editor. Sugestões de assuntos para artigos de revisão podem ser feitas diretamente ao editor, mas os manuscritos não podem ser enviados sem um convite prévio (limites máximos: 4.000 palavras, título, resumo não estruturado, 8 figuras ou tabelas no total e 100 referências).

Processo Editorial

Para que o manuscrito ingresse no processo editorial, é fundamental que todas as regras tenham sido cumpridas. A secretaria editorial comunicará inadequações no envio do manuscrito. Após a notificação, o autor correspondente terá o prazo de 30 dias para adequação do seu manuscrito. Se o prazo não for cumprido, o manuscrito será excluído.

Os manuscritos enviados aos ABO são avaliados inicialmente pelos editores quanto à adequação do seu conteúdo à linha editorial do periódico. Após essa avaliação, todos os manuscritos são encaminhados para análise e avaliação por pares, sendo o anonimato dos avaliadores garantido em todo o processo de julgamento. O anonimato dos autores não é implementado.

Após a avaliação editorial inicial, os comentários dos avaliadores podem ser encaminhados aos autores como orientação para as modificações que devam ser realizadas no texto. Após a implementação das

modificações sugeridas pelos avaliadores, o manuscrito revisado deverá ser encaminhado, acompanhado de carta (enviada como documento suplementar) indicando pontualmente todas as modificações realizadas no manuscrito ou os motivos pelos quais as modificações sugeridas não foram efetuadas. Manuscritos que não vierem acompanhados da carta indicando as modificações ficarão retidos aguardando o recebimento da mesma. O prazo para envio da nova versão do manuscrito é de 90 dias após a comunicação da necessidade de modificações, sendo excluído após esse prazo. A publicação dependerá da aprovação final dos editores.

Os trabalhos devem destinar-se exclusivamente ao Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, não sendo permitido envio simultâneo a outro periódico, nem sua reprodução total ou parcial, ou tradução para publicação em outro idioma, sem autorização dos editores.

Autoria

Os critérios para autoria de manuscritos em periódicos médicos está bem [estabelecido](#). O crédito de autoria deve ser baseado em indivíduos que tenham contribuído de maneira concreta nas seguintes três fases do manuscrito:

- I. Concepção e delineamento do estudo, coleta dos dados ou análise e interpretação dos dados.
- II. Redação do manuscrito ou revisão crítica do manuscrito com relação ao seu conteúdo intelectual.
- III. Aprovação final da versão do manuscrito a ser publicada.

O ABO requer que os autores garantam que todos os autores preenchem os critérios acima e que nenhuma pessoa que preencha esses critérios seja preterida da autoria. Apenas a posição de chefia de qualquer indivíduo não atribui a este o papel de autor, o ABO não aceita a participação de autores honorários.

É necessário que o autor correspondente preencha e envie o formulário de [Declaração de Contribuição dos Autores](#) como documento suplementar.

Forma e preparação de manuscritos

Os artigos devem ser enviados exclusivamente de forma eletrônica, pela Internet, na interface apropriada do [ABO](#). As normas que se seguem foram baseadas no formato proposto pelo [International Committee of Medical Journal Editors \(ICMJE\)](#) e publicadas no artigo: [Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals](#).

O respeito às instruções é condição obrigatória para que o trabalho seja considerado para análise.

O texto deve ser enviado em formato digital, sendo aceitos apenas os formatos .doc. ou .rtf. O corpo do texto deve ser digitado em espaço duplo, fonte tamanho 12, com páginas numeradas em algarismos arábicos, iniciando-se cada seção em uma nova página. As seções devem se apresentar na sequência: Página de Rosto, *Abstract* e *Keywords*, Resumo e Descritores, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão Agradecimentos (eventuais), Referências, Tabelas (opcionais) e Figuras (opcionais) com legenda.

1. Página de Rosto. Deve conter: a) título em inglês (máximo de 135 caracteres, incluindo espaços); b) título em português ou espanhol (máximo de 135 caracteres, incluindo espaços); c) título resumido para cabeçalho (máximo 60 caracteres, incluindo os espaços); d) nome científico de cada autor; e) titulação de cada autor (área de atuação profissional*, cidade, estado, país e, quando houver, departamento, escola, Universidade); f) nome, endereço, telefone e e-mail do autor correspondente; g) fontes de auxílio à pesquisa (se houver); h) número do projeto e instituição responsável pelo parecer do Comitê de Ética em Pesquisa; i) declaração dos conflitos de interesses de todos os autores; j) número do registro dos ensaios clínicos em uma base de acesso público.

*Médico, estatístico, enfermeiro, ortoptista, fisioterapeuta, estudante etc.

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. Todos os estudos que envolvam coleta de dados primários ou relatos clínico-cirúrgicos, sejam retrospectivos, transversais ou prospectivos, devem indicar, na página de rosto, o número do projeto e nome da Instituição que forneceu o parecer do Comitê de Ética em Pesquisa. As pesquisas em seres humanos devem seguir a [Declaração de Helsinque](#), enquanto as pesquisas envolvendo animais devem seguir os princípios propostos pela [Association for Research in Vision and Ophthalmology \(ARVO\)](#).

É necessário que o autor correspondente envie, como documento suplementar, a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa ou seu parecer dispensando da avaliação do projeto pelo Comitê. Não cabe ao autor a decisão sobre a necessidade de avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Declaração de Conflito de Interesses. A página de rosto deve conter a declaração de conflitos de interesse de todos os autores (mesmo que esta seja inexistente). Para maiores informações sobre os potenciais conflitos de interesse acesse: [Chamon W, Melo LA Jr, Paranhos A Jr. Declaração de conflito de interesse em apresentações e publicações científicas. Arq Bras Oftalmol. 2010;73\(2\):107-9.](#)

É necessário que todos os autores enviem os [Formulários para Declaração de Conflitos de Interesse](#) como documentos suplementares.

Ensaio Clínico. Todos os Ensaio Clínicos devem indicar, na página de rosto, número de registro em uma base internacional de registro que permita o acesso livre a consulta (exemplos: [U.S. National Institutes of Health](#), [Australian and New Zealand Clinical Trials Registry](#), [International Standard Randomised Controlled Trial Number - ISRCTN](#), [University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry - UMIN CTR](#), [Nederlands Trial Register](#)).

2. Abstract e Keywords. Resumo estruturado (*Purpose, Methods, Results, Conclusions*) com, no máximo, 300 palavras. Resumo não estruturado com, no máximo, 150 palavras. Citar cinco descritores em inglês, listados pela National Library of Medicine ([MeSH - Medical Subject Headings](#)).

3. Resumo e Descritores. Resumo estruturado (Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusões) com, no máximo 300 palavras. Resumo não estruturado com, no máximo, 150 palavras. Citar cinco descritores, em português listados pela BIREME ([DeCS - Descritores em Ciências da Saúde](#)).

4. Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. As citações no texto devem ser numeradas sequencialmente, em números arábicos sobrescritos e entre parênteses. É desaconselhada a citação nominal dos autores.

5. Agradecimentos. Colaborações de pessoas que mereçam reconhecimento, mas que não justificam suas inclusões como autores, devem ser citadas nessa seção. Estatísticos e editores médicos podem preencher os critérios de autoria e, neste caso, devem ser reconhecidos como tal. Quando não preencherem os critérios de autoria, eles deverão, obrigatoriamente, ser citados nesta seção. Não são aceitos escritores não identificados no manuscrito, portanto, escritores profissionais devem ser reconhecidos nesta seção.

6. Referências. A citação (referência) dos autores no texto deve ser numérica e sequencial, na mesma ordem que foram citadas e identificadas por algarismos arábicos sobrescritos. A apresentação deve estar baseada no formato proposto pelo [International Committee of Medical Journal Editors \(ICMJE\)](#), conforme os exemplos que se seguem.

Os títulos de periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela [List of Journal Indexed in Index Medicus](#), da *National Library of Medicine*.

Para todas as referências, cite todos os autores, até seis. Nos trabalhos com sete ou mais autores, cite apenas os seis primeiros, seguidos da expressão *et al.*

Exemplos de referências:

Artigos de Periódicos

Costa VP, Vasconcellos JP, Comegno PEC, José NK. O uso da mitomicina C em cirurgia combinada. Arq Bras Oftalmol. 1999;62(5):577-80.

Livros

Bicas HEA. Oftalmologia: fundamentos. São Paulo: Contexto; 1991.

Capítulos de livros

Gómez de Liaño F, Gómez de Liaño P, Gómez de Liaño R. Exploración del niño estrábico. In: Horta-Barbosa P, editor. Estrabismo. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1997. p. 47-72.

Anais

Höfling-Lima AL, Belfort R Jr. Infecção herpética do recém-nascido. In: IV Congresso Brasileiro de Prevenção da Cegueira; 1980 Jul 28-30, Belo Horizonte, Brasil. Anais. Belo Horizonte; 1980. v.2. p. 205-12.

Teses

Schor P. Idealização, desenho, construção e teste de um ceratômetro cirúrgico quantitativo [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1997.

Documentos Eletrônicos

Monteiro MLR, Scapolan HB. Constrição campimétrica causada por vigabatrin. Arq Bras Oftalmol. [periódico na Internet]. 2000 [citado 2005 Jan 31]; 63(5): [cerca de 4 p.]. Disponível em:http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-2749200000500012&lng=pt&nrm=iso

7. Tabelas. A numeração das tabelas deve ser sequencial, em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Todas as tabelas devem ter título e cabeçalho para todas as colunas e serem apresentadas em formatação simples, sem linhas verticais ou preenchimentos de fundo. No rodapé da tabela deve constar legenda para todas as abreviaturas (mesmo que definidas previamente no texto) e testes estatísticos utilizados, além da fonte bibliográfica quando extraída de outro trabalho. Todas as tabelas devem estar contidas no documento principal do manuscrito após as referências bibliográficas, além de serem enviadas como documento suplementar.

8. Figuras (gráficos, fotografias, ilustrações, quadros). A numeração das figuras deve ser sequencial, em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. O ABO publicará as figuras em preto e branco sem custos para os autores. Os manuscritos com figuras coloridas apenas serão publicados após o pagamento da respectiva taxa de publicação de R\$ 500,00 por manuscrito.

Os gráficos devem ser, preferencialmente, em tons de cinza, com fundo branco e sem recursos que simulem 3 dimensões ou profundidade. Gráficos do tipo torta são dispensáveis e devem ser substituídos por tabelas ou as informações serem descritas no texto.

Fotografias e ilustrações devem ter resolução mínima de 300 DPI para o tamanho final da publicação (cerca de 2.500 x 3.300 pixels, para página inteira). A qualidade das imagens é considerada na avaliação do manuscrito.

Todas as figuras devem estar contidas no documento principal do manuscrito após as tabelas (se houver)

ou após as referências bibliográficas, além de serem enviadas como documento complementar.

No documento principal, cada figura deve vir acompanhada de sua respectiva legenda em espaço duplo e numerada em algarismo arábico.

Os arquivos suplementares enviados podem ter as seguintes extensões: JPG, BMP, TIF, GIF, EPS, PSD, WMF, EMF ou PDF, e devem ser nomeados conforme a identificação das figuras, por exemplo: “grafico_1.jpg” ou “figura_1A.bmp”.

9. Abreviaturas e Siglas. Quando presentes, devem ser precedidas do nome correspondente completo ao qual se referem, quando citadas pela primeira vez, e nas legendas das tabelas e figuras (mesmo que tenham citadas abreviadas anteriormente no texto). Não devem ser usadas no título e no resumo.

10. Unidades: Valores de grandezas físicas devem ser referidos de acordo com os padrões do [Sistema Internacional de Unidades](#).

11. Linguagem. A clareza do texto deve ser adequada a uma publicação científica. Opte por sentenças curtas na forma direta e ativa. Quando o uso de uma palavra estrangeira for absolutamente necessário, ela deve aparecer com formatação itálica. Agentes terapêuticos devem ser indicados pelos seus nomes genéricos seguidos, entre parênteses, pelo nome comercial, fabricante, cidade, estado e país de origem. Todos os instrumentos ou aparelhos de fabricação utilizados devem ser citados com o seu nome comercial, fabricante, cidade, estado e país de origem. É necessária a colocação do símbolo (sobrescrito) de marca registrada ® ou ™ em todos os nomes de instrumentos ou apresentações comerciais de drogas. Em situações de dúvidas em relação a estilo, terminologia, medidas e assuntos correlatos, o [AMA Manual of Style 10th edition](#) deverá ser consultado.

12. Documentos Originais. Os autores correspondentes devem ter sob sua guarda os documentos originais como a carta de aprovação do comitê de ética institucional para estudos com humanos ou animais; o termo de consentimento informado assinado por todos os pacientes envolvidos, a declaração de concordância com o conteúdo completo do trabalho assinada por todos os autores e declaração de conflito de interesse de todos os autores, além dos registros dos dados colhidos para os resultados do trabalho.

13. Correções e Retratações. Erros podem ser percebidos após a publicação de um manuscrito que requeiram a publicação de uma correção. No entanto, alguns erros, apontados por qualquer leitor, podem invalidar os resultados ou a autoria do manuscrito. Se alguma dúvida concreta a respeito da honestidade ou fidedignidade de um manuscrito enviado para publicação for levantada, é obrigação do editor excluir a possibilidade de fraude. Nestas situações o editor comunicará as instituições envolvidas e as agências financiadoras a respeito da suspeita e aguardará a decisão final desses órgãos. Se houver a confirmação de uma publicação fraudulenta no ABO, o editor seguirá os protocolos sugeridos pela [International Committee of Medical Journal Editors \(ICMJE\)](#) e pelo [Committee on Publication Ethics \(COPE\)](#).

Lista de Pendências

Antes de iniciar o envio do seu manuscrito o autor deve confirmar que todos os itens abaixo estão disponíveis:

- Manuscrito formatado de acordo com as instruções aos autores.
- Limites de palavras, tabelas, figuras e referências adequados para o tipo de manuscrito.
- Todas as figuras e tabelas inseridas no documento principal do manuscrito.
- Todas as figuras e tabelas na sua forma digital para serem enviadas separadamente como documentos suplementares.
- Formulário de Declaração da Participação dos Autores preenchido e salvo digitalmente, para ser enviado como documento suplementar.
- Formulários de Declarações de Conflitos de Interesses de todos os autores preenchidos e salvos digitalmente, para serem enviados como documentos suplementares.

- Número do registro na base de dados que contem o protocolo do ensaio clínico constando na folha de rosto.
- Versão digital do parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com a aprovação do projeto, para ser enviado como documento suplementar.

Lista de Sítios da Internet

Interface de envio de artigos do ABO

<http://www.scielo.br/ABO>

Formulário de Declaração de Contribuição dos Autores

[http://www.cbo.com.br/site/files/Formulario Contribuicao dos Autores.pdf](http://www.cbo.com.br/site/files/Formulario%20Contribuicao%20dos%20Autores.pdf)

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)

<http://www.icmje.org/>

Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals

http://www.icmje.org/urm_full.pdf

Declaração de Helsinque

<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

Princípios da *Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO)*

<http://www.arvo.org/eweb/dynamicpage.aspx?site=arvo2&webcode=AnimalsResearch>

Chamon W, Melo LA Jr, Paranhos A Jr. Declaração de conflito de interesse em apresentações e publicações científicas. *Arq Bras Oftalmol.* 2010;73(2):107-9.

<http://www.scielo.br/pdf/abo/v73n2/v73n2a01.pdf>

Princípios de Autoria segundo ICMJE

http://www.icmje.org/ethical_1author.html

Formulários para Declaração de Conflitos de Interesse

http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf

U.S. National Institutes of Health

<http://www.clinicaltrials.gov>

Australian and New Zealand Clinical Trials Registry

<http://www.anzctr.org.au>

International Standard Randomised Controlled Trial Number - ISRCTN

<http://isrctn.org/>

University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry - UMIN CTR

<http://www.umin.ac.jp/ctr/index/htm>

Nederlands Trial Register

<http://www.trialregister.nl/trialreg/index.asp>

MeSH - Medical Subject Headings

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=mesh&term=>

DeCS - Descritores em Ciências da Saúde

<http://decs.bvs.br/>

Formatação proposta pela International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)

http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

List of Journal Indexed in Index Medicus

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/journals>

AMA Manual of Style 10th edition

<http://www.amamanualofstyle.com/>

Protocolos da *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*

http://www.icmje.org/publishing_2corrections.html

Protocolos da *Committee on Publication Ethics (COPE)*

<http://publicationethics.org/flowcharts>