



Universidade Federal do Maranhão
Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Mestrado Acadêmico



**AVALIAÇÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA EM PACIENTES
COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO – UFMA.**

Fernando Cleydson Lima Paiva

São Luís

2019

FERNANDO CLEYDSON LIMA PAIVA

**AVALIAÇÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA EM PACIENTES
COM *DIABETES MELLITUS* TIPO 1 NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO – UFMA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

Àrea de Concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Linha de Pesquisa: Doenças Crônicas e Doenças infecciosas e Parasitárias/Infectologia no Adulto

Orientador: Manuel dos Santos Faria

São Luís

2019

Paiva, Fernando Cleudson Lima

Avaliação da retinopatia diabética em pacientes com Diabetes Mellitus no Hospital Universitário – UFMA. / Fernando Cleudson Lima Paiva. _ São Luís, 2019.

46 f.

Impresso por computador (Fotocópia).

Orientador: Manuel dos Santos Faria

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Maranhão, Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto, 2019.

1. Retinopatia diabética. 2. Tomografia de coerência óptica. 3. *Diabetes mellitus*. 4. Neurodegeneração.

FERNANDO CLEYDSON LIMA PAIVA

**AVALIAÇÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA EM PACIENTES
COM *DIABETES MELLITUS* TIPO 1 NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO - UFMA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

A Banca Examinadora da Defesa de Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: ____/____/____.

Prof. Dr. Manuel dos Santos Faria (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Elaine de Paula Fiod Costa (Examinadora)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. João Francisco Furtado Neto (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Marcelo Magalhães da Silva (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

A minha mãe que desde sempre viu um futuro impossível como real e concreto. Que nos ensinou que a educação é o caminho para alcançar os nossos objetivos.

A minha esposa pelo apoio ao meu desenvolvimento profissional e acadêmico.

A meus filhos por serem fonte de inspiração.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Professor Dr. Manuel dos Santos Faria e a Dra Rossana Azulay pela orientação nos estudos, sempre prestada de forma cordial e amiga.

A Dr. Venner Aguiar, um amigo de longa data, e ao Centro de Olhos Maranhense que tornaram possível a realização deste estudo.

A Dr. Roger Moreno e Dr Fábio Bernardo Almeida, que sempre me incentivaram na carreira acadêmica.

Aos colegas Paulo Rogério Lobão Costa e Taliane Jardim Rodrigues pela valiosa contribuição para a realização deste trabalho.

A minha família que sempre esteve ao meu lado.

A todos que ajudaram a tornar esse trabalho possível.

RESUMO

Introdução: A retinopatia diabética (RD) é classicamente considerada uma doença vascular, evidências atuais estabelecem os processos neurodegenerativos como um importante fator na etiopatologia dessa doença. Visando a detecção precoce de alterações neurodegenerativas em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 sem RD ou com RD em suas fases iniciais, realizamos exame de tomografia de coerência óptica *spectral domain* (SD-OCT) para análise estrutural da retina nestes pacientes.

Metodologia: Foram avaliados pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) sendo realizado exame oftalmológico completo e exames laboratoriais. Realizaram-se exames retinográficos, analisados posteriormente por dois examinadores independentes para análise de concordância do estadiamento intra- e interexaminador. Foram obtidos exames de SD-OCT para verificação da espessura e volume da área macular, espessura do complexo camada de células ganglionares/camada plexiforme interna (CCG/CPI) e a espessura média da camada de fibras nervosas (CFN), observando-se os dados de normalidade fornecidos pelos próprios algoritmos do aparelho, para avaliar comprometimento neural precoce da retina. **Resultados:** De um total de 98 pacientes, após os critérios de exclusão, foram analisados 158 olhos de 79 pacientes com DM1, sendo 53,2% masculinos com média de idade de $30,1 \pm 9,6$ anos e tempo médio de DM1 $14,2 \pm 8$ anos. A maioria dos pacientes apresentou ausência de RD (53,8%) ou RD leve (16,5%). A concordância dos resultados dos exames retinográficos intraclasse foi excelente (coeficientes = 0,879 e 0,758, para examinadores 1 e 2, respectivamente; $P < 0,001$) e houve boa concordância entre examinadores (coeficiente = 0,692; $P < 0,001$). O estágio da RD apresentou correlação direta com o tempo de DM. Em relação aos resultados dos exames de SD-OCT, observou-se uma diminuição da espessura mínima do complexo CCG/CPI nos pacientes com RD em relação aos pacientes sem RD. **Conclusão:** Alterações neurodegenerativas da retina interna podem preceder as alterações vasculares em pacientes com DM1, podendo ser o critério mais precoce de RD.

Palavras-chave: Retinopatia diabética. Tomografia de coerência óptica. Diabetes Mellitus Tipo 1. Neurodegeneração.

ABSTRACT

Introduction: Diabetic retinopathy (DR) is classically considered a vascular disease, current evidence establishes neurodegenerative processes as an important factor in the etiopathology of this disease. Aiming at the early detection of neurodegenerative changes in patients with type 1 diabetes mellitus without DR or in their early stages, spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) was performed for structural retinal analysis in these patients. **Methods:** Patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) were evaluated and complete ophthalmologic examination and laboratory tests were performed. Retinographic examinations were performed and analyzed by two independent examiners for concordance analysis of intra- and inter-examiner staging. SD-OCT tests were performed to verify the thickness and volume of the macular area, the thickness of the ganglion cell layer / internal plexiform layer (GCL / IPL) and the mean thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL), observing the normality data provided by the device's own algorithms to evaluate early neural retinal involvement. **Results:** Of a total of 98 patients, after exclusion criteria, 158 eyes were analyzed from 79 patients with DM1, 53.2% were males with mean age of 30.1 ± 9.6 years and mean DM1 time 14.2 ± 8 years. The majority of the patients presented absence of DR (53.8%) or mild DR (16.5%). The agreement of the results of the intraclass retinographic examinations was excellent (coefficients = 0.879 and 0.758, for examiners 1 and 2, respectively; $P < 0.001$) and there was good concordance among examiners (coefficient = 0.692; $P < 0.001$). The DR stage had a direct correlation with DM time. Regarding the results of the SD-OCT tests, a decrease in the measured and minimal thickness of the GCL / IPL complex related to the increase of DM1 time was observed. Regarding the results of SD-OCT tests, a decrease in the minimum thickness of the GCL / IPL complex was observed in patients with DR compared to patients without DR. **Conclusion:** Neurodegenerative changes of the internal retina may precede the vascular alterations in patients with DM1 and may be the earliest criterion of DR.

Keywords: Diabetic retinopathy. Optical coherence tomography. Type 1 Diabetes Mellitus. Neurodegeneration.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Retinografias coloridas e ane Caracterização geral da amostra de pacientes incluídos no estudo (n = 79).....	32
Tabela 2	Mapa de análise de células gangl Distribuição das variáveis referente a avaliação oftalmológica (n = 79)ionares.....	33
Tabela 3	Achados da Tomografia de Coerência Óptica (OCT) na amostra de pacientes diabéticos avaliada (n = 79)	34
Tabela 4	Análise de correlação dos parâmetros de OCT e grau de retinopatia com variáveis de caracterização da amostra (n = 79)	35
Tabela 5	Análise da relação do tempo de Diabetes Mellitus e classificação da retinopatia.....	36
Tabela 6	Distribuição dos parâmetros de OCT entre os grupos sem e com retinopatia.....	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Retinografias coloridas e aneritras.....	13
Figura 2	Mapa de análise de células ganglionares	15
Figura 3	Mapa de espessura macular.....	16
Figura 4	Cubo do disco óptico 200 x 200.....	17

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAO	- <i>American Academy of Ophthalmology</i>
CCG	- Camada de Células Ganglionares
CFN	- Camada De Fibras Nervosas
CPI	- Camada Plexiforme Interna
DM	- <i>Diabetes Mellitus</i>
DM1	- <i>Diabetes Mellitus</i> tipo 1
DM2	- <i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2
ETDRS	- <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
HUUFMA	- Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
IRMA	- Anormalidades Microvasculares Intrarretinianas
OCT	- Tomografia de Coerência Óptica
RD	- Retinopatia Diabética
SD-OCT	- Tomografia de Coerência Óptica <i>Spectral Domain</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
	1.1 Classificação da Retinopatia Diabética	12
	1.2 Diagnóstico	12
	1.3 Retinografia Colorida e Aneritra	12
	1.4 Tomografia de Coerência Óptica <i>Spectral Domain</i> (SD-OCT)	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO	18
3	OBJETIVOS	21
	3.1 Geral	21
	3.2 Específicos	21
4	ARTIGO	22
5	CONCLUSÃO	38
	REFERÊNCIAS	39
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ...	44

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença caracterizada pelo aumento crônico dos níveis de glicemia e classicamente subdividido em tipo 1 (DM1), quando a destruição das células beta pancreáticas pâncreas causa uma insuficiência absoluta de insulina; tipo 2 (DM2), quando há um estado de resistência à insulina; e DM gestacional, que ocorre quando a mulher desenvolve resistência à insulina durante a gravidez (SCHIMIDT, 2018; NATHAM, 2015; ALBERT, ZIMMET, 1998). Devido ao estado de hiperglicemia, ocorrem complicações como neuropatia, retinopatia, nefropatia e doenças cardiovasculares (MARKOULLI et al., 2018).

As manifestações oculares do DM afetam as mais diversas estruturas do globo ocular como por exemplo a perda da sensibilidade corneana, o aumento da incidência de catarata, alterações da conjuntiva e glândula lacrimal, além de afetar o segmento posterior, sendo a Retinopatia Diabética (RD) a complicação ocular mais estudada (ABDELKADER et al., 2011; KLEIN, KLEIN, MOSS, 1985).

A RD é a complicação mais comum do DM e a principal causa de cegueira na população economicamente ativa nos países industrializados e na população pediátrica em pacientes com DM1. Em 2013, a população estimada de DM era de 382 milhões de pessoas, dos quais 90% era DM2. Associado a este aumento da incidência de DM2, as projeções indicam que a RD será um problema cada vez mais prevalente, levando a aumento dos custos com diagnóstico e tratamento (LITWAK et al., 2013; GUARIGUATA et al., 2013).

Classicamente, a RD é caracterizada por alterações na parede vascular que interferem na permeabilidade vascular e no suprimento sanguíneo do tecido neuronal retiniano. Os primeiros sinais observados na RD são os microaneurismas e pequenas hemorragias. Posteriormente surgem a oclusão capilar, isquemia e neovascularização retiniana. As alterações retinianas são progressivas e classificadas em estágios de gravidade que determinam o seguimento e tratamento oftalmológico do paciente diabético (SCHIMIDT, 2018; MARTIN et al., 2004; GARCIA-RAMIREZ et al., 2009). Os principais fatores que contribuem para o aparecimento e progressão da RD são o tempo de doença, níveis glicêmicos, o aumento da pressão arterial e hiperlipidemia (DCCTRG, 1993; FONG et al., 1997).

1.1 Classificação da Retinopatia Diabética

Em 2001, a Academia Americana de Oftalmologia (AAO) propôs uma nova classificação para a RD que foi formalmente aprovada em 2003. Esta nova classificação apresenta uma descrição mais detalhada dos fatores clínicos que ocorrem na RD (LUMBROSO; RISPOLI; SAVASTANO, 2015; WILKINSON et al., 2003).

A avaliação das alterações retinianas permite classificar a RD em retinopatia não proliferativa (leve moderada e severa) e retinopatia proliferativa. Pacientes com a presença apenas de microaneurismas no fundo de olho, são classificados como retinopatia diabética não-proliferativa leve. Pacientes são classificados como retinopatia diabética não-proliferativa severa quando apresentam pelo menos um dos seguintes achados: mais de 20 micro-hemorragias nos 04 quadrantes; ensalsichamento venoso marcante em 02 quadrantes; Anormalidades Microvasculares Intrarretinianas (IRMA) em 01 quadrante. Pacientes apresentando mais do que apenas microaneurismas e menos do que os critérios de RD não-proliferativa severa, são classificados como RD moderada. Nos casos onde que apresentam neovascularização ou hemorragia vítrea/pré-retiniana, classifica-se como RD proliferativa (WILKINSON et al., 2003).

1.2 Diagnóstico

O diagnóstico da RD é feito rotineiramente por meio do exame de mapeamento de retina e biomicroscopia de fundo, sendo considerados os exames padrões para o diagnóstico da doença. No entanto, atualmente, o exame retinográfico faz parte do arsenal básico do oftalmologista na avaliação do paciente diabético, podendo o exame ser realizado com ou sem contraste (WU, 2010. FENNER et al., 2018).

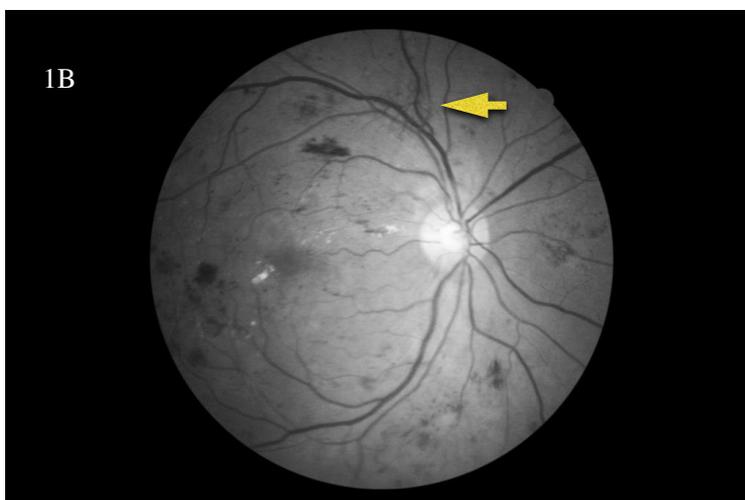
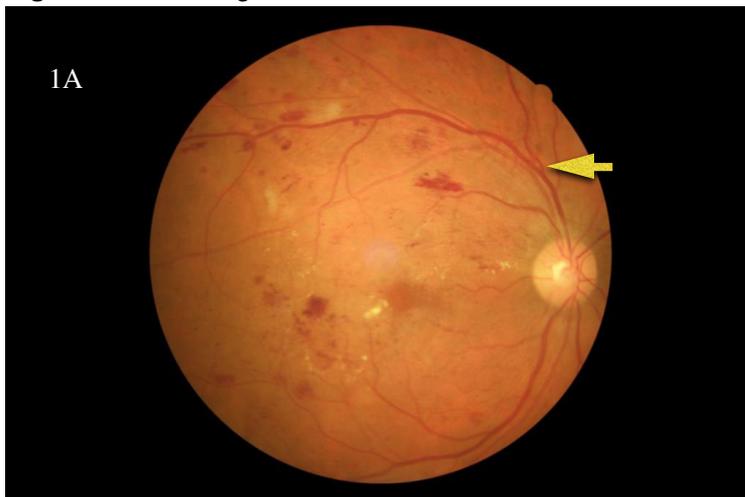
1.3 Retinografia Colorida e Aneritra

Em 1910, Gullstrand desenvolveu o conceito de retinografia de fundo de olho, conceito ainda hoje usado para documentar a retina, tendo recebido por isso o Prêmio Nobel. Sendo um exame mais barato e acessível, retinografia colorida é

considerado um exame básico para documentação do fundo de olho. O registro fotográfico do fundo de olho é um procedimento usual na prática diária da avaliação e acompanhamento das doenças da retina, sendo possível classificar essa avaliação em 03 tipos: retinografia colorida ou simples, retinografia aneritra (*red-free*) e estereofoto (ABRAMOFF; GARVIN; SONKA, 2010).

Na fotografia colorida, a retina é iluminada por luz branca e fornece imagem no espectro normal de cores. Na retinografia aneritra (*red-free*), utiliza-se filtros que removem a cor vermelha, melhorando a visualização dos vasos sanguíneos, micro-hemorragias, microaneurismas e exsudatos duros (Figura 1).

Figura 1 – Retinografias coloridas e aneritras.



Legenda: Retinografia colorida (1A) de um paciente com retinopatia diabética proliferativa (a seta amarela mostrando a posição de alguns nervos retinianos). Na Retinografia aneritra (1B) do mesmo paciente observamos uma melhor visualização dos nervos retinianos (indicados pela seta amarela).

Fonte: Dados da pesquisa (2019).

Na estereofoto, as imagens são realizadas de forma a permitir a formação de imagens tridimensionais do nervo óptico. O retinógrafo digital é um microscópio de pequeno aumento acoplado a uma câmera, desenhado para fotografar o interior do olho, no caso o nervo óptico e a retina, especialmente a mácula. O modelo óptico da câmera é baseado no princípio da oftalmoscopia monocular indireta e fornece uma imagem direta e ampliada do fundo de olho. Atualmente, a fotografia digital tem se tornado o padrão devido ao mais rápido processamento das informações, à diminuição dos custos, ao aumento da resolução das imagens e à possibilidade de compartilhamento virtual das imagens (COLE, 2016; FENNER et al., 2018).

1.4 Tomografia de Coerência Óptica *Spectral Domain* (SD-OCT)

O exame de SD-OCT tem se mostrado essencial no diagnóstico e tratamento das doenças retinianas assim como do glaucoma. O exame basea-se no grau de absorção e dispersão da luz através dos tecidos. A tecnologia de Fourier *domain* ou *spectral domain* usa um espectrômetro para medir a diferença no comprimento de onda entre a luz refletida pelo tecido em estudo e um valor de referência fixo do aparelho, São um grande número de scans por segundo (aproximadamente 27.000 A-scans por segundo), permitindo a visualização de imagens em bidimensionais, assim como tridimensionais. O exame de OCT pode ser entendido como análogo ao exame de ultrassonografia, utilizando-se a luz em vez do ultrassom para aquisição de dados. No entanto, enquanto o ultrassom possui uma definição de 150 micras, a resolução do SD-OCT é de 5 micras fornecendo muito mais detalhes estruturais (LUMBROSO; RISPOLI, 2011).

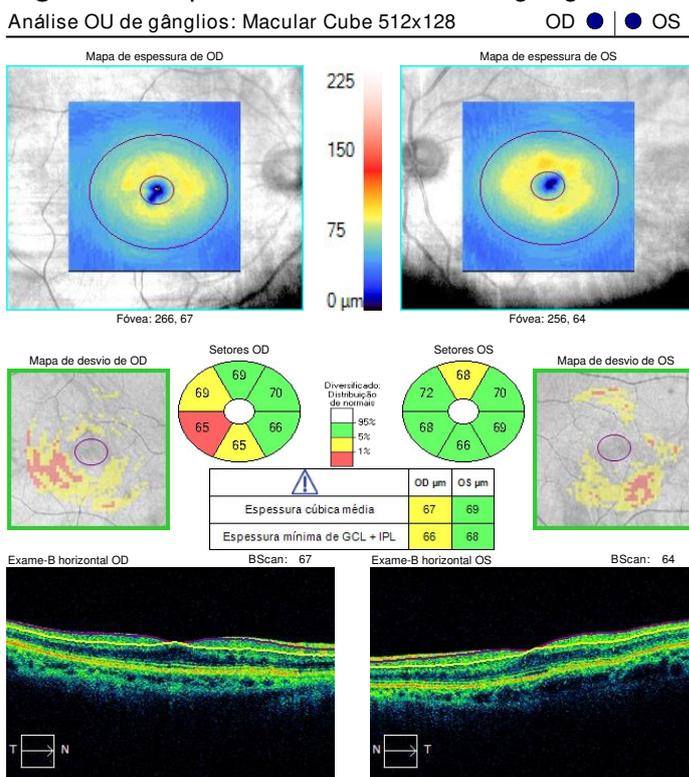
Um dos princípios determinantes da formação da imagem no OCT é a orientação das camadas retinianas: as camadas retinianas dispostas horizontalmente, isto é, perpendiculares à incidência dos raios luminosos, refletem mais a luz do que as camadas retinianas que se organizam verticalmente, paralelas à incidência dos raios luminosos (GAUDRIC; HAOUCHINE; LA MACULA, 2007).

No aparelho SD-OCT Cirrus, são realizados exames do disco óptico com scans de 200x200 e da área macular com scans de 512x128, obtendo-se um área de dados de 6x6mm. Os próprios algoritmos do software do Cirrus HD-OCT são capazes de identificar a Camada de Fibras Nervosas (CFN) circumpapilar, o Complexo Camada de Células Ganglionares-Camada Plexiforme Interna (CCG/CPI)

e a análise de espessura das camadas retinianas maculares, fornecendo mapas de espessura das camadas retinianas e de comparação normativa que apresentam excelente reprodutibilidade. As informações obtidas no exame de cada paciente são comparadas com dados normativos, relacionados a padrões epidemiológicos de grupos de pessoas com características semelhantes de sexo e faixa etária, e apresentadas em mapas coloridos. A cor verde ou a ausência de cor indicam que o exame está dentro dos limites da normalidade, a cor amarela indica anormalidade em um nível de 5% e a cor vermelha anormalidade em um nível de 1% (HWANG et al., 2014).

Na avaliação da área macular, permite-se analisar a distribuição normal fornecida pelos algoritmos do próprio aparelho em relação à espessura central da mácula, volume da área macular, espessura média da área macular; espessura média e espessura mínima do Complexo Camada de Células CCG/CPI. É possível analisar ainda a distribuição normal da espessura média da CFN e a avaliação CFN por quadrantes superior, nasal, temporal e inferior (Figura, 2-4) (HWANG et al., 2014).

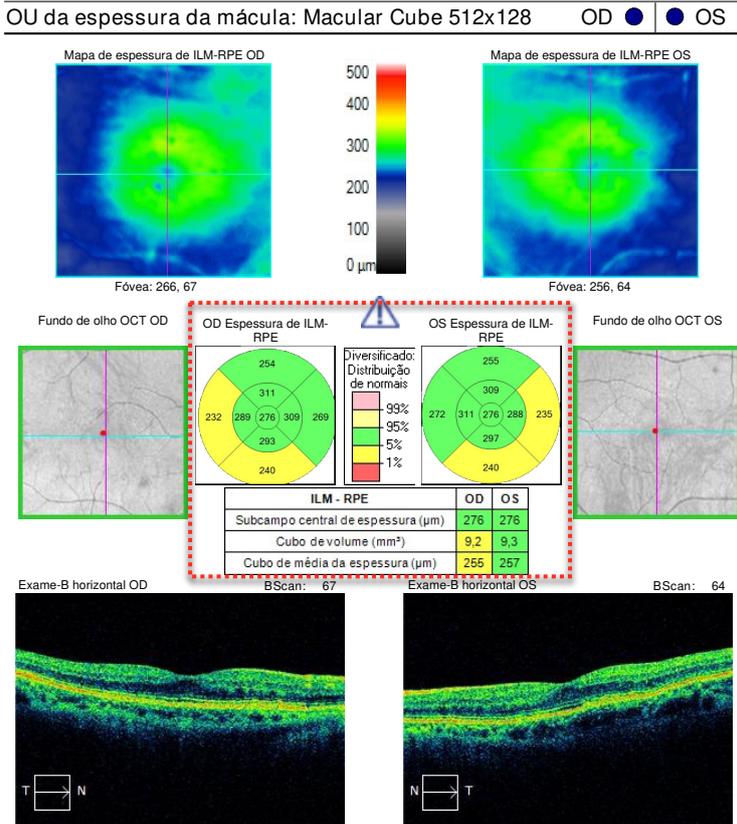
Figura 2 - Mapa de análise de células ganglionares.



Legenda: O quadro vermelho central pontilhado mostra os gráficos em setores para o olho direito (OD) e para o esquerdo (OS), a tabela de cores para a distribuição normal e os valores e padrões de cores da distribuição normal para espessura média e mínima do complexo CCG/CPI.

Fonte: Dados da pesquisa (2019).

Figura 3 – Mapa de espessura macular.

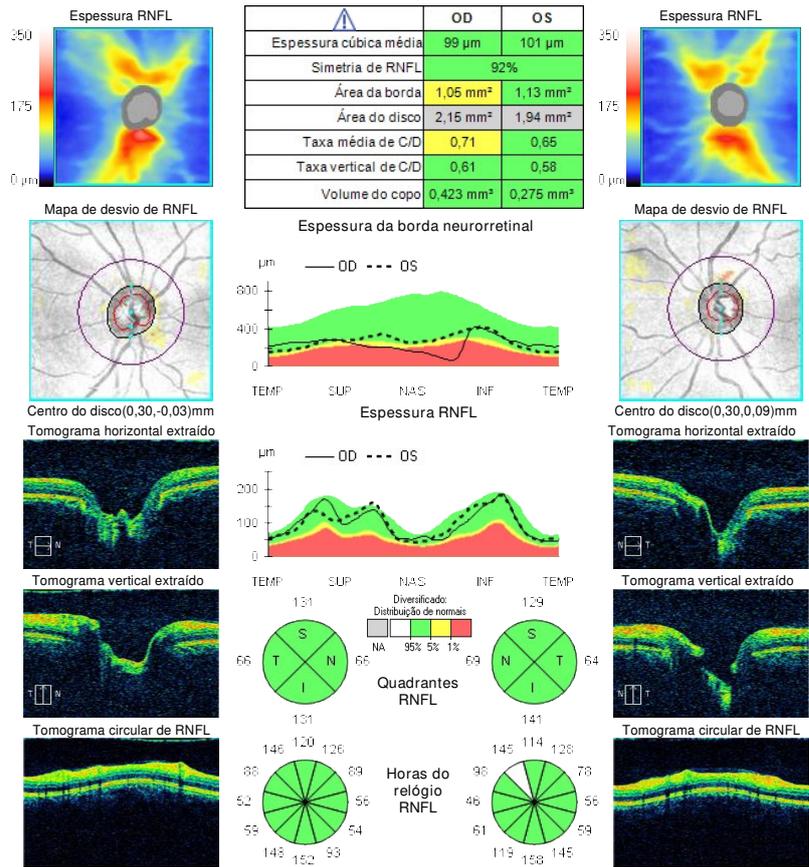


Legenda: O quadro vermelho cenbral pontilhado mostra a tabela de cores para a distribuição normal e os valores e padrões de cores da distribuição normal para espessura do subcampo central, o volume do cubo macular e a espessura média do cubo.

Fonte: Dados da pesquisa (2019).

Figura 4 – Cubo do disco óptico 200 x 200.

Análise de ONH e RNFL OU:Optic Disc Cube 200x200 OD ● ● OS



Legenda: O quadro vermelho cenbtral pontilhado mostra a tabela de cores para a distribuição normal e os valores e padrões de cores da distribuição normal nos gráficos em quadrante e em horas da camada de fibras nervosas para o olho direito (OD) e para o olho esquerdo (OS).
Fonte: Dados da pesquisa (2019).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A RD é a complicação mais comum do DM, caracterizada classicamente por alterações microvasculatura retiniana que levam ao aumento da permeabilidade vascular, levando a edema e proliferação celular endotelial, sendo mais comum no DM1 (40%) do que no DM2 (20%) (BROWNLEE, 2005; YAU et al., 2012; JANSSON; FROYSTEIN; KRHON, 2012; KANSKI, 2008). A RD a maior causa de cegueira na população economicamente ativa, 20 aos 65 anos de idade, nos países desenvolvidos (SIMÓ; HERNÁNDEZ, 2012; KANSKI, 2008). Esses dados têm uma importância crítica quando levamos em consideração que quando a retinopatia diabética é apropriadamente tratada, o risco de cegueira em 05 anos para pacientes com retinopatia diabética proliferativa é significativamente reduzido (WU, 2010; ETDRSRG, 1991). Além disso, a RD é fator de risco para outras complicações como a nefropatia diabética e doença cardiovascular (ROSSING et al., 2002; KRAMER et al., 2011).

Mais difícil ainda de avaliar, são os custos sociais, pessoais e familiares das alterações visuais relacionadas ao DM1. Homens com DM1 e RD proliferativa (RDP) têm o risco aumentado de estarem desempregados em 04 anos. Mulheres com DM1, casadas e com comprometimento visual, têm um risco aumentado de divórcio em 04 anos (KLEIN et al., 1994).

A hiperglicemia crônica causa perda dos pericitos e das células endoteliais dos capilares retinianos e à formação de microaneurismas, que constituem o sinal clínico mais precoce de RD. Com a evolução do quadro, ocorre quebra da barreira hematorretiniana interna, oclusão capilar e isquemia retiniana, levando a um estado de ativação de fatores de proliferação vascular e à neovascularização retiniana (BEK, 2017; WANG; LO, 2018; EJAZ et al., 2008; BELTRAMO; PORTA, 2013).

Apesar da RD ser classicamente considerada uma doença microvascular, vários estudos têm documentado a presença de apoptose neural, perda de células ganglionares e redução da espessura das camadas retinianas internas nos estágios iniciais da RD. Alterações neurodegenerativas também têm sido descritas mesmo em pacientes sem lesões microvasculares detectadas clinicamente no exame oftalmológico e a neurodegeneração retiniana tem sido apontada como uma via independente na fisiopatologia da RD (ANTONETTI; KLEIN; GARDNER, 2012; CARRASCO et al., 2008; WANG; LO, 2018). Recentemente, a Associação

Americana de Diabetes definiu retinopatia diabética como uma complicação neurovascular (SOLOMON et al., 2017). Levando em consideração que as alterações neurodegenerativas fazem parte da retinopatia diabética precoce, alguns autores julgam que seja importante incluir o exame de SD-OCT, na avaliação inicial do paciente diabético, pois é um exame que fornece informações anatômicas e estruturais da retina que se assemelham ao exame histológico (SILVAPRASAD, 2012; DE CLERCK et al, 2015; MENDEZ et al., 2015).

O Estudo de Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética (ETDRS) realizado nos anos 1980 estabeleceu os critérios para o tratamento com fotocoagulação nos casos de retinopatia diabética. Desta forma, a retinopatia diabética foi dividida em retinopatia diabética não-proliferativa (subdividida em leve, moderada, severa e muito severa) e retinopatia diabética proliferativa, sendo indicado o tratamento nos casos de retinopatia diabética proliferativa e, a critério médico, pode ser indicado o tratamento nos casos de retinopatia diabética não-proliferativa muito severa (ETDRSRG, 1991).

No entanto, a indicação para o tratamento da RD ocorre nos casos avançados, onde as alterações vasculares são percebidas clinicamente no exame oftalmoscópico, muitas vezes com diminuição da visão, que pode ser irreversível (DHADHERE et al., 2012). Desta forma, é importante encontrar e diagnosticar alterações que permitam o diagnóstico ainda mais precoce do comprometimento retiniano, antes que haja repercussão clínica (BARBER, 2003). Neste caso, é importante levar em consideração as alterações funcionais relacionadas ao dano neural da retina, que ocorrem no paciente diabético independentemente do dano vascular (MARTIN et al., 2004; VUJOSEVIC et al., 2016; VERMA et al., 2017; VUJOSEVIC et al., 2015). Estas mudanças neurodegenerativas incluem o aumento da apoptose, a ativação glial e a alteração do metabolismo do glutamato (GARCIA-RAMIREZ, 2009; BARBER, 2003; PERKINS et al., 2001; PERKINS et al., 2010).

As alterações neurodegenerativas, não são percebidas clinicamente, mas são percebidas através do exame de tomografia de SD-OCT, exame de alta definição, gerando de forma rápida e sem danos ao paciente, imagem com definição de 5 micras em poucos segundos, fornecendo informações anatômicas e estruturais que se assemelham ao exame de corte histológico realizado ao microscópio óptico (SILVAPRASAD, 2012; DE CLERCK et al., 2015; MENDEZ et al., 2015).

Através do exame de SD-OCT, vários grupos têm mostrado que há uma diminuição da espessura retiniana em paciente com DM1, mesmo sem comprometimento vascular aparente (WU, 2010; KLEIN et al., 1994, ETDRSRG, 1991; PERKINS et al., 2001; BRONSON-CASTAIN et al., 2009). Também já foi relatada a diminuição da camada de fibras nervosas e do complexo de células ganglionares em pacientes com RD leve ou ausente (VUJOSEVIC et al., 2015; SCARINCI et al., 2017).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a presença de comprometimento neurodegenerativo nos pacientes com DM1 e retinopatia diabética leve ou ausente, através do exame de tomografia de coerência óptica *spectral domain*.

3.2 Específicos

- 1) Estudar se há correlação entre o diagnóstico de retinopatia diabética através dos exames de mapeamento de retina/biomiocopia de fundo comparando aos exames de retinografia colorida/aneritra.
- 2) Avaliar os fatores relacionados ao DM1 com a análise da espessura da camada de fibras nervosas e do complexo de células ganglionares macular no SD-OCT em pacientes com DM1.
- 3) Avaliar se há correlação entre o tempo de doença com os achados do exame de tomografia de coerência óptica *spectral domain*.

4 ARTIGO

AVALIAÇÃO DE ALTERAÇÕES NEURODEGENERATIVAS RETINIANAS PRECOCES EM PACIENTES COM *DIABETES MELLITUS* TIPO 1 NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO - UFMA

Fernando Cleydson Lima Paiva¹, Manuel dos Santos Faria².

⁽¹⁾ Mestrando pelo Programa Saúde do Adulto, Universidade Federal do Maranhão-UFMA, São Luís, MA, Brasil.

⁽²⁾ Departamento de Medicina I – DEMED I, Universidade Federal do Maranhão, UFMA, São Luís, MA, Brasil.

INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética (RD) é a complicação mais comum do *Diabetes mellitus* (DM) e a principal causa de cegueira na população economicamente ativa nos países industrializados e na população pediátrica em pacientes com DM tipo 1 (DM1). Associado ao aumento da incidência de DM, as projeções indicam que a RD será um problema cada vez mais prevalente, levando a aumento dos custos com diagnóstico e tratamento¹⁻⁵.

Classicamente a RD é considerada a mais precoce complicação do DM, observando-se o aparecimento de microaneurismas, oclusão capilar e hemorragias retinianas. Contudo, alterações neurodegenerativas também têm sido descritas mesmo em pacientes sem lesões microvasculares detectadas clinicamente no exame oftalmológico⁶⁻¹³. Considerando-se que as alterações neurodegenerativas fazem parte da retinopatia diabética precoce, alguns autores julgam que seja importante incluir o exame de tomografia de coerência óptica *spectral domain* (SD-OCT), na avaliação inicial do paciente diabético, pois é um exame que fornece informações anatômicas e estruturais da retina que se assemelham ao exame histológico^{4,14-18}.

Desta forma, esse estudo tem como objetivo correlacionar fatores relacionados ao DM1 com a análise da espessura da camada de fibras nervosas e do complexo de células ganglionares macular no SD-OCT.

METODOLOGIA

Amostra (Participantes do estudo)

A população estudada foi constituída de pacientes com pelo menos 18 anos de idade portadores de DM1 há pelo menos 05 anos, tendo seguimento de no mínimo 06 meses no ambulatório de DM1 do Hospital Universitário Presidente Dutra – Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA), São Luís, MA, os quais foram encaminhados para avaliação oftalmológica no Centro de Olhos Maranhense – São Luís-MA-Brasil. O estudo seguiu as orientações da Declaração de Helsinki e foi obtida a aprovação do Comitê de Ética do HU-UFMA. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento informado.

Pacientes gestantes ou lactantes, com história de quadros infecciosos agudos ou cetoacidose diabética nos três meses anteriores à avaliação, doenças da retina e nervo óptico não relacionadas ao DM e os casos de edema macular diabético foram excluídos do estudo. Foram excluídos da análise os exames de SD-OCT com qualidade do sinal (referente à qualidade do exame) menor do que 7,0 e os exames de pacientes com idade menor do que 18 anos.

Exame oftalmológico

Todos os paciente realizaram exame oftalmológico completo no mesmo dia que incluiu: melhor acuidade visual corrigida (tabela de Snellen); medida da pressão intraocular; exame do segmento anterior e biomicroscopia de fundo na lâmpada de fenda; exame de mapeamento de retina com oftalmoscópio indireto e lente de 20 dioptrias; exame de retinografia colorida e aneritra com Retinógrafo Canon X-1 (Canon, Tóquio, Japão), com dois campos complementares, sendo o primeiro centralizado na fóvea e o segundo campo posicionando a papila o mais temporal possível¹⁹; análise da camada de fibras nervosas e da área macular com SD-OCT Cirrus (Karl Zeiss, Dublin, CA, EUA).

Avaliação laboratorial

Os pacientes realizaram avaliação da pressão arterial e exames laboratoriais

de hemoglobina glicada e microalbuminúria (este último exame realizado apenas pelos pacientes não dialíticos). A hemoglobina glicada A1c foi determinada por HPLC; valores de referência: 4,0-6,0 e a concentração urinária de albumina (mg/L) por imunoturbidimetria, através de coleta de amostra aleatória de urina, em até três vezes. Foi realizado Multistix® (Bayer, Diagnostics), urinálise, para exclusão de doenças renais e infecção urinária.

Avaliação do exame de tomografia de coerência óptica

No aparelho SD-OCT Cirrus, sob midríase, foram realizados exames do disco óptico com scans de 200x200 e da área macular com scans de 512x128, obtendo-se um área de dados de 6x6mm. Os próprios algoritmos do software do SD-OCT Cirrus são capazes de identificar a Camada de Fibras Nervosas (CFN) circumpapilar, o complexo camada de células ganglionares-camada plexiforme interna (CCG/CPI) e a análise de espessura das camadas retinianas maculares, fornecendo mapas de espessura das camadas retinianas e de comparação normativa que apresentam excelente reprodutibilidade²⁰. As informações obtidas no exame de cada paciente foram comparadas com dados normativos e apresentadas em mapas coloridos. A cor verde ou a ausência de cor indicam que o exame está dentro dos limites da normalidade, a cor amarela indica anormalidade em um nível de 5% e a cor vermelha anormalidade em um nível de 1%. Foram excluídos da análise os exames com qualidade do sinal menor do que 7,0 e os exames de pacientes com idade menor do que 18 anos.

Na avaliação da área macular, foram analisados a distribuição normal fornecida pelos algoritmos do próprio aparelho em relação à espessura central da mácula, volume da área macular, espessura média da área macular; espessura média e espessura mínima do complexo camada de células CCG/CPI. Analisamos ainda a distribuição normal da espessura média da CFN e a avaliação CFN por quadrantes (superior, nasal, temporal e inferior).

Avaliação do exame de fundo de olho

A avaliação das alterações retinianas foi classificada em normal, retinopatia não proliferativa (leve moderada e severa), retinopatia proliferativa e maculopatia

diabética²¹.

As imagens fotográficas foram analisadas posteriormente por 02 examinadores experientes avaliando-se todas as fotos apenas do olho direito em ordem aleatória, sem acesso às informações demográficas dos pacientes. Em um dia diferente, as imagens do olho esquerdo foram analisadas. Cada examinador realizou 03 análises para cada olho, sendo fornecida a classificação da retinopatia diabética em cada uma delas.

Análise estatística

Foram utilizados os recursos do software SPSS versão 17.0 (IBM, Chicago, IL, EUA). Inicialmente foi realizada a estatística descritiva utilizando medidas de frequência, média, mediana, desvio-padrão e intervalo interquartil (1º quartil – 3º quartil). Para a avaliação da retinografia, foi calculado o coeficiente de concordância intraclasse (para examinador 1 e 2) e concordância interclasse (entre os dois examinadores). A medida do Kappa (κ) ponderado quadrático foi calculada para estimar a concordância entre a retinografia e mapeamento de retina com a classificação final da retinopatia.

O teste Exato de Fisher foi utilizado para analisar as variáveis categóricas. O teste Shapiro-Wilk foi utilizado para aferir a normalidade da distribuição das variáveis numéricas. Após este processo, o teste Kruskal-Wallis seguido de Dunn foi utilizado para comparar as variáveis numéricas entre as categorias da retinopatia. Além disso, o coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para estimar a força entre os fatores analisados. O nível de significância adotado para todos os testes foi de 5%.

RESULTADOS

De um total de 98 pacientes, 19 pacientes foram excluídos por apresentarem qualidade do exame do SD-OCT inferior a 7,0 (Tabela 1). Assim, um total de 158 olhos em 79 pacientes com DM1 (53,2% masculinos), com média de idade de 30,1 \pm 9,6 anos, foram incluídos no presente estudo. Observou-se na amostra, que a média de tempo de diagnóstico de DM1 foi de 14,2 \pm 8 anos. Notou-se que a média de hemoglobina glicada foi de 8,38 \pm 1,84 na amostra avaliada. Apenas 4 pacientes relataram possuir hipertensão arterial (5,1%); albuminúria foi detectada em 12,7%

dos pacientes.

Os resultados da análise de concordância intraclasse mostraram excelente reprodutibilidade tanto para examinador 1 (Coeficiente = 0,879; $P < 0,001$) quanto para o examinador 2 (Coeficiente = 0,758; $P < 0,001$). Observou-se também uma boa concordância entre os examinadores (Coeficiente = 0,692; $P < 0,001$).

A Tabela 2 apresenta a frequência dos achados do exame oftalmológico, sendo que 24 olhos (15,2%) apresentavam catarata e apenas 02 olhos apresentavam pseudofacia. O equivalente esférico mais frequente foi de -3 a +3 dioptrias (82,9%). A categoria de acuidade visual mais frequente foi melhor que 20/40 (89,2%). O mapeamento da retina mostrou normalidade na maior parte da amostra (58,2%), seguida de alteração leve (23,4%). A classificação do estágio de retinopatia diabética na amostra, após avaliação do mapeamento de retina e do exame retinográfico, revelou que a maior parte apresentava normalidade (53,8%), seguido por retinopatia leve (16,5%).

A Tabela 3 sintetiza a avaliação de OCT na amostra de estudo. Para todos os parâmetros avaliados, a categoria que apresentou maior frequência foi a verde. Entretanto vale destacar que dentre os parâmetros avaliados, as variáveis relacionadas a células ganglionares (espessura média e mínima) foram as que apresentaram percentual mais elevados de indivíduos na categoria vermelha.

A análise de correlação expressa na Tabela 5 revelou que quanto maior a idade menor a espessura mínima do complexo CCG/CPI ($R_s = 0,17$; $P = 0,031$). Observou-se correlações diretas significantes entre o tempo de DM1 e a diminuição da espessura média ($R_s = 0,22$; $P = 0,004$) e mínima do complexo CCG/CPI ($R_s = 0,25$; $P = 0,001$). Além disso, encontramos correlações do aumento da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) com a diminuição da espessura do complexo CCG/CPI. Constatou-se ainda que o estágio da retinopatia apresentou correlação direta com o tempo de DM ($R_s = 0,33$; $P < 0,001$), nível de hemoglobina glicada ($R_s = 0,28$; $P < 0,001$) e pressão arterial diastólica ($R_s = 0,46$; $P < 0,001$).

A Tabela 5 apresenta uma relação estatisticamente significativa ($P < 0,001$) entre o tempo de DM1 e o estágio da retinopatia. Os indivíduos com retinopatia severa e proliferativa apresentaram um tempo de DM1 estatisticamente mais elevado quando comparado aos indivíduos sem alteração retinianas.

A análise de concordância entre os exames de retinografia e mapeamento da retina com a classificação final da retinopatia revelou que na amostra houve uma forte concordância para ambos os exames com a classificação final do estágio da retinopatia, sendo que o mapeamento da retina apresentou grau de concordância superior ($\kappa = 0,78$; IC95% = 0,67-0,82) que a retinografia ($\kappa = 0,68$; IC95% = 0,59-0,77).

A Tabela 6 apresenta a análise de associação entre parâmetros de OCT e presença de retinopatia. Os resultados mostram uma associação entre presença de RD e espessura mínima do complexo CCG/CPI ($P = 0,028$), sendo que o grupo de pacientes com retinopatia apresentou frequência maior de indivíduos com comprometimento retiniano em relação aos pacientes com ausência de RD.

DISCUSSÃO

Na literatura encontramos resultados conflitantes sobre a ocorrência de alterações neurodegenerativas no exame tomográfico dos pacientes com DM1, havendo autores que registram a diminuição da espessura retiniana e sugerem que o exame de SD-OCT deveria ser utilizado para avaliação das alterações neurodegenerativas precoces, as quais surgiriam antes mesmos das alterações microvasculares observadas clinicamente^{14,18,22-25}. No entanto, outros autores não encontraram alterações tomográficas que suportem a indicação formal do exame como um teste de triagem precoce em pacientes com DM^{17, 26-29}.

No nosso estudo, avaliamos as alterações estruturais através do exame de SD-OCT em pacientes com DM1. Após correlacionarmos os achados tomográficos entre pacientes com e sem RD, observamos que houve uma diminuição da espessura mínima do complexo CCG/CPI. Outros autores já demonstram que a apoptose dos neurônios retinianos ocorre em ratos, após diabetes induzido, tão precoce quanto um mês após a indução, sendo que as células ganglionares e as células amácrinas são os primeiros neurônios envolvidos^{11,12}. Além disso, o processo de glicose reativa (ativação glial) também pode está relacionado à neurodegeneração e pode ser um elo entre as alterações neurais e as alterações microvasculares³⁰.

Vale ressaltar que dentre os parâmetros avaliados, a CCG mostrou-se com espessura diminuída nos pacientes com aumento da pressão arterial tanto sistólica

quanto diastólica, sugerindo que os índices de pressão arterial devem ser levados em consideração ao se avaliar a espessura da CCG em casos de DM ou mesmo em caso de doenças oculares como glaucoma, conforme já evidenciado anteriormente³¹. Observamos ainda que quanto maior o tempo de DM, maior a diminuição da espessura da CCG/CPI, corroborando achados da literatura^{22,32}.

Em relação ao exame de retinografia colorida e anérita com dois campos complementares, vale ressaltar os achados reprodutibilidade intraexaminador e interexaminadores, além da forte concordância dos resultados da retinografia com a classificação da retinopatia diabética. Esses achados colocam a retinografia simples (sem contraste) como uma importante aliada na propedêutica do paciente diabético^{32,33}.

CONCLUSÃO

Devido à alta definição dos dados obtidos pelo exame de aparelhos de SD-OCT, lesões neurodegenerativas são observadas de forma precoce em pacientes com DM1 e RD, podendo preceder as lesões retinianas microvasculares e podendo tornar-se um critério de para avaliação e controle da RD nestes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Litwak L, Goh SY, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME Prevalence of diabetes complications in people with diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetol Metab Syndr*. 2013; 24;5(1):57.
2. Huang ES, Basu A, O'Grady M, Capretta JC. Projecting the future diabetes population size and related costs for the US. *Diabetes Care*. 2009; 32: 2225-2229.
3. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T. et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35(3): 556-564.
4. Sivaprasad S, Gupta B, Crosby-Nwaobi R, Evans J. Prevalence of diabetic retinopathy in various ethnic groups: a worldwide perspective. *Surv Ophthalmol*. 2012; 57: 347-370.
5. Guariguata L, Nolan T, Beagley J, Linnenkamp U, Jacqmain O. *IDF Diabetes Atlas*. 6th ed. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2013.

6. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1227-1239.
7. Simó R, Hernández C. European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration is an early event in diabetic retinopathy: therapeutic implications. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96: 1285-1290.
8. Abcouwer SF, Gardner TW. Diabetic retinopathy: loss of neuroretinal adaptation to the diabetic metabolic environment. *Ann N Y Acad Sci.* 2014; 1311: 174-190.
9. Simó R, Hernández C. European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab.* 2014; 25: 23-33.
10. Verma A, Ramon R, Vaitheeswaran K, Pal SS, Laxmi G, Gupta M, et al. Does neuronal damage precede vascular damage in subjects with type 2 diabetes mellitus and having no clinical diabetic retinopathy? *Ophthalmic Res.* 2011; 47: 202-207.
11. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest.* 1998; 102: 783-91.
12. Carrasco E, Hernandez C, Miralles A, Huguet P, Farres J, Simo R. Lower somatostatin expression is an early event in diabetic retinopathy and is associated with retinal neurodegeneration. *Diabetes Care.* 2007; 30: 2902-08.
13. Carrasco E, Hernandez C, de Torres I, Farres J, Simo R. Lowered cortistatin expression is an early event in the human diabetic retina and is associated with apoptosis and glial activation. *Mol Vis.* 2008; 14: 1496-502.
14. De Clerck EE, Schouten JS, Berendschot TT, Kessels AG, Nuijts RM, Beckers HJ, et al. New ophthalmologic imaging techniques for detection and monitoring of neurodegenerative changes in diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(8): 653-63.
15. Van Dijk HW, Verbraak FD, Stehouwer M, Kok PH, Garvin MK, Sonka M, et al. Association of visual function and ganglion cell layer thickness in patients with diabetes mellitus type 1 and no or minimal diabetic retinopathy. *Vision Res.* 2011; 51: 224-28.
16. Fischer MD, Huber G, Beck SC, Tanimoto N, Muehlfriedel R, Fahl E, et al. Noninvasive, in vivo assessment of mouse retinal structure using optical coherence tomography. *PLoS ONE.* 2009; 4: e7507.
17. Santos AR, Ribeiro L, Bandello F, Lattanzio R, Egan C, Frydkjaer-Olsen U, et al. European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Functional and structural findings of neurodegeneration in early stages of diabetic retinopathy: cross-sectional analyses of baseline data of the EUROCONDOR Project. *Diabetes.* 2017; 66: 2503-2510.

18. Mendez N, Kommana SS, Szirth B, Khouri AS. Structural changes by spectral domain optical coherence tomography in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2015; 10: 271-6.
19. Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S, Klein R, Sjolie AK. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia.* 1995; 38: 437-444.
20. Hwang YH, Jeong YC, Kim HK, Sohn YH. Macular ganglion cell analysis for early detection of glaucoma. *Ophthalmology.* 2014; 121: 1508-1515.
21. Wilkinson CP, Ferris FI, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003; 110(9): 1677-82.
22. Asefzadeh B, Fisch BM, Parenteau CE, Cavallerano AA. Macular thickness and systemic markers for diabetes in individuals with no or mild diabetic retinopathy. *Clinic Exp Ophthalmol.* 2008; 36: 455-463.
23. Van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, Garvin MK, Sonka M, Lee K, et al. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(7): 3660-5.
24. Nilsson M, Von Wendt G, Wanger P, Martin L. Early detection of macular changes in patients with diabetes using Rarebit Fovea Test and optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91(12): 1596-8.
25. Oshitari T, Hanaka K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye.* 2009; 23(4): 884-9.
26. Vusosevic S, Muraca A, Akabes M, Villani E, Cavarzeran F, Rossetti L, et al. Early microvascular and neural changes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus without clinical signs of diabetic retinopathy. *Retina.* 2017; 0:1-11.
27. Browning DJ, Fraser CM, Clark S. The relationship of macular thickness to clinically graded diabetic retinopathy severity in eyes without clinically detected diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2008; 115(3): 533-39.
28. Ciresi A, Amato MC, Morreale D, Morreale R, Di Giovanna F, Carità S, et al. OCT is not useful for detection of minimal diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2010; 47: 259-263.
29. Van Dijk HW, Kok PH, Garvin M, Sonka M, DeVries JH, Michels RPJ, et al. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetes patients with minimal diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50: 3404-3409.
30. Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration is diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia.* 2018; 61: 1092-1912.

31. Akay F, Gündoğan FC, Yolcu U, Toyran S, Tunç E, Uzun S. Retinal Structural changes in systemic arterial hypertension: an OCT study. *Eur J Ophthalmol.* 2016; 26(5): 436-41.
32. Biallosterski C, Van Velthoven M, Michels R, Schlingemann RO, DeVries JH, Verbraak FD. Decreased optical coherence tomography-measured pericentral retinal thickness in patients with diabetes mellitus type 1 with minimal diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91: 1135-1138.
33. Rosses APO, Ben ÂJ, Souza CF, Skortika A, Araújo AL, Carvalho G, et al. Diagnostic performance of retinal digital photography for diabetic retinopathy screening in primary care. *Fam Pract.* 2017; 34(5): 546-551.
34. Rodríguez Villa S, Alonso Alvares C, de Dios Del Valle R, Salazar Méndez R, Cuesta García M, Ruiz García MJ, et al. Five-year experience of tele-ophthalmology for diabetic retinopathy screening in a rural population. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2016; 91(9): 426-30.

Tabela 1 – Caracterização geral da amostra de pacientes incluídos no estudo (n = 79).

Variáveis	Média ±dp	n	(%)
Sexo			
Masculino		42	(53,2)
Feminino		37	(46,8)
Idade (em anos)	30,1 ±9,6		
Tempo do diagnóstico de DM (em anos)	14,2 ±8,0		
Hemoglobina glicada (em %)	8,38 ±1,84		
PAS (em mm Hg)	121,3 ±17,7		
PAD (em mm Hg)	74,1 ±10,2		
Hipertensão arterial			
Ausente		70	(88,6)
Presente		4	(5,1)
Desconhecido		5	(6,3)
Albuminúria			
Ausente		61	(77,2)
Presente		10	(12,7)
Não avaliada		8	(10,1)

±dp = desvio-padrão. n = frequência absoluta. % = frequência relativa.

Tabela 2 – Distribuição das variáveis referente a avaliação oftalmológica (n = 79).

Variáveis	Olho esquerdo		Olho direito	
	n	(%)	n	(%)
Catarata				
Ausente	67	(84,8)	67	(84,8)
Presente	12	(15,2)	12	(15,2)
Pseudofacia				
Ausente	78	(98,7)	78	(98,7)
Presente	1	(1,3)	1	(1,3)
Equivalente esférico				
Menor que -3,00	10	(12,7)	10	(12,7)
De -3,00 a +3,00	65	(82,3)	66	(83,5)
Maior que +3,00	2	(2,5)	2	(2,5)
Desconhecido	2	(2,5)	1	(1,3)
Acuidade visual corrigida				
Melhor que 20/40	70	(88,6)	71	(89,9)
20/40 a 20/70	5	(6,3)	8	(10,1)
20/80 a 20/160	3	(3,8)	0	(0)
20/200 ou pior	1	(1,3)	0	(0)
Mapeamento da retina				
Normal	46	(58,2)	46	(58,2)
Alteração Leve	19	(24,1)	18	(22,8)
Alteração Moderada	5	(6,3)	3	(3,8)
Alteração Severa	2	(2,5)	5	(6,3)
Alteração Proliferativa	7	(8,9)	7	(8,9)
Classificação da retinopatia diabética				
Normal	42	(53,1)	43	(54,4)
Alteração Leve	13	(16,5)	13	(16,5)
Alteração Moderada	11	(13,9)	8	(10,1)
Alteração Severa	7	(8,9)	9	(11,4)
Alteração Proliferativa	6	(7,6)	6	(7,6)

n = frequência absoluta. % = frequência relativa.

Tabela 3 – Achados da Tomografia de Coerência Óptica (OCT) na amostra de pacientes diabéticos avaliada (n = 79).

Variáveis	Olho esquerdo		Olho direito	
	n	(%)	n	(%)
Cubo macular – Espessura central				
Verde	67	(84,8)	66	(83,5)
Amarelo	7	(8,9)	9	(11,4)
Vermelho	5	(6,3)	4	(5,1)
Cubo macular – Volume				
Verde	68	(86,1)	70	(88,6)
Amarelo	6	(7,6)	4	(5,1)
Vermelho	5	(6,3)	5	(6,3)
Cubo macular – Espessura média				
Verde	69	(87,3)	70	(88,6)
Amarelo	5	(6,3)	4	(5,1)
Vermelho	5	(6,3)	5	(6,3)
Complexo CCG/CPI– Espessura média				
Verde	67	(84,8)	72	(91,2)
Amarelo	6	(7,6)	3	(3,8)
Vermelho	6	(7,6)	4	(5,1)
Complexo CCG/CPI – Espessura mínima				
Verde	66	(83,5)	67	(84,8)
Amarelo	5	(6,3)	6	(7,6)
Vermelho	8	(10,1)	6	(7,6)
Camada de fibras nervosas – Superior				
Verde	75	(94,9)	76	(96,2)
Amarelo	1	(1,3)	1	(1,3)
Vermelho	3	(3,8)	2	(2,5)
Camada de fibras nervosas – Temporal				
Verde	77	(97,5)	77	(97,5)
Amarelo	0	(0)	2	(2,5)
Vermelho	2	(2,5)	0	(0)
Camada de fibras nervosas – Nasal				
Verde	78	(98,7)	77	(97,5)
Amarelo	1	(1,3)	2	(2,5)
Vermelho	0	(0)	0	(0)
Camada de fibras nervosas – Inferior				
Verde	77	(97,5)	77	(97,5)
Amarelo	1	(1,3)	2	(2,5)
Vermelho	1	(1,3)	0	(0)
Camada de fibras nervosas – Média				
Verde	76	(96,2)	76	(96,2)
Amarelo	3	(3,8)	3	(3,8)
Vermelho	0	(0)	0	(0)

n = frequência absoluta. % = frequência relativa.

Tabela 4 – Análise de correlação dos parâmetros de OCT e grau de retinopatia com variáveis de caracterização da amostra (n = 79).

Parâmetros	Idade	Tempo de DM	HG	PAS	PAD	Albumina na urina	Acuidade visual
	Rs (P)	Rs (P)	Rs (P)	Rs (P)	Rs (P)	Rs (P)	Rs (P)
Cubo macular							
Espessura central	0,02 (0,736)	-0,02 (0,728)	0,23 (0,005)	-0,13 (0,089)	-0,11 (0,149)	-0,07 (0,346)	0,00 (0,962)
Volume	0,00 (0,936)	-0,04 (0,625)	0,03 (0,690)	-0,01 (0,811)	0,00 (0,913)	0,09 (0,250)	-0,13 (0,098)
Espessura média	0,02 (0,722)	-0,03 (0,676)	0,05 (0,502)	0,00 (0,982)	0,00 (0,982)	0,04 (0,613)	-0,12 (0,109)
Células ganglionares							
Espessura média	0,10 (0,180)	0,22 (0,004)	0,00 (0,944)	0,16 (0,041)	0,19 (0,018)	0,02 (0,729)	0,05 (0,525)
Espessura mínima	0,17 (0,031)	0,25 (0,001)	-0,04 (0,574)	0,16 (0,040)	0,16 (0,381)	-0,01 (0,878)	0,08 (0,309)
Camada de fibras nervosas							
Quadrante Superior	0,00 (0,921)	0,16 (0,049)	-0,07 (0,406)	0,11 (0,157)	0,14 (0,082)	0,10 (0,235)	0,01 (0,813)
Quadrante Temporal	-0,03 (0,620)	-0,03 (0,678)	-0,14 (0,078)	0,04 (0,566)	-0,01 (0,860)	0,07 (0,374)	-0,04 (0,547)
Quadrante Nasal	0,00 (0,942)	0,11 (0,170)	-0,16 (0,049)	0,08 (0,324)	-0,03 (0,649)	-0,06 (0,416)	-0,05 (0,485)
Quadrante Inferior	0,17 (0,030)	0,15 (0,062)	0,03 (0,715)	0,02 (0,784)	0,11 (0,169)	-0,03 (0,688)	-0,05 (0,485)
Média	0,09 (0,252)	0,14 (0,081)	-0,11 (0,163)	0,13 (0,097)	0,07 (0,349)	0,04 (0,635)	-0,06 (0,389)
Grau de retinopatia	0,13 (0,096)	0,33 (<0,001)	0,28 (<0,001)	0,10 (0,198)	0,46 (<0,001)	-0,14 (0,075)	0,125 (0,116)

Rs = Coeficiente de correlação de Spearman. P = Valor de probabilidade. DM = Diabetes Mellitus. HG = Hemoglobina glicada. PAS = Pressão arterial sistólica. PAD = Pressão arterial diastólica. Correlação estatisticamente significativa (P < 0,05) estão sinalizadas em negrito.

Tabela 5 – Análise da relação do tempo de Diabetes Mellitus e classificação da retinopatia.

Classificação da	Tempo de Diabetes Mellitus (em anos)				P (Kruskal-Wallis)	P (Dunn)
	média	±dp	mediana	(1ºQ-3ºQ)		
retinopatia diabética					<0,001*	
Normal	12,5	±7,7	10	(7-16)		A
Alteração Leve	13,0	±6,2	13	(8-17)		Ab
Alteração Moderada	15,4	±3,6	15,5	(12,5-17)		Ab
Alteração Severa	19,2	±9,0	17	(16-19)		B
Alteração Proliferativa	21,7	±10,7	21,5	(21,5-27)		B

±dp = desvio-padrão. 1ºQ = primeiro quartil. 3ºQ = terceiro quartil. P = Valor de probabilidade. Letras minúsculas indicam diferenças estatisticamente significante (P < 0,05) do tempo de Diabetes Mellitus entre as categorias de classificação (Teste Dunn). *Diferenças estatisticamente significante através do teste Kruskal-Wallis.

Tabela 6 - Distribuição dos parâmetros de OCT entre os grupos sem e com retinopatia.

Variáveis	Retinopatia				P
	Ausente		Presente (leve/moderada/severa)		
	n	(%)	n	(%)	
Cubo macular – Espessura central					0,480
Verde	73	(85,9)	49	(80,3)	
Amarelo	9	(10,6)	7	(11,5)	
Vermelho	3	(3,5)	5	(8,2)	
Cubo macular – Volume					0,425
Verde	73	(85,9)	54	(88,5)	
Amarelo	7	(8,2)	2	(3,3)	
Vermelho	5	(5,8)	5	(8,2)	
Cubo macular – Espessura média					0,590
Verde	74	(87,1)	54	(88,5)	
Amarelo	6	(7,1)	2	(3,3)	
Vermelho	5	(5,8)	5	(8,2)	
Células ganglionares – Espessura média					0,073
Verde	79	(92,9)	53	(86,9)	
Amarelo	4	(4,7)	3	(4,9)	
Vermelho	2	(2,4)	5	(8,2)	
Células ganglionares – Espessura mínima					0,028*
Verde	78	(91,8)	48	(78,7)	
Amarelo	4	(4,7)	6	(9,8)	
Vermelho	3	(3,5)	7	(11,5)	
Camada de fibras nervosas – Superior					0,999
Verde	84	(98,8)	57	(93,4)	
Amarelo	1	(1,2)	0	(0)	
Vermelho	0	(0)	4	(6,6)	
Camada de fibras nervosas – Temporal					0,760
Verde	83	(97,6)	60	(98,4)	
Amarelo	2	(2,4)	1	(1,6)	
Vermelho	0	(0)	0	(0)	
Camada de fibras nervosas – Nasal					0,571
Verde	82	(96,5)	60	(98,4)	
Amarelo	2	(2,3)	0	(0)	
Vermelho	1	(1,2)	1	(1,6)	
Camada de fibras nervosas – Inferior					0,649
Verde	84	(98,8)	59	(96,7)	
Amarelo	1	(1,2)	2	(3,3)	
Vermelho	0	(0)	0	(0)	
Camada de fibras nervosas – Média					
Verde	83	(97,6)	58	(95,1)	
Amarelo	2	(2,4)	3	(4,9)	
Vermelho	0	(0)	0	(0)	

n = frequência absoluta. % = frequência relativa. *Diferenças estatisticamente significantes através do teste Exato de Fisher.

5 CONCLUSÃO

Apesar do exame de SD-OCT apresentar uma alta definição dos dados obtidos, com uma definição de até 5 micras e da alta reprodutibilidade dos dados conforme a literatura, não foi possível observar alterações neurodegenerativas nos pacientes com DM1, referentes à comparação das variações de normalidade dos seguintes parâmetros usados neste estudo: espessura central da mácula, volume da área macular, espessura média da área macular; espessura média e espessura mínima do complexo camada de células CCG/CPI, espessura média da CFN e a avaliação CFN por quadrantes (superior, nasal, temporal e inferior).

REFERÊNCIAS

- ABDELKADER, H. et al. New therapeutic approaches in the treatment of diabetic keratopathy: a review. **Clin Exp Ophthalmol.**, v. 39, p. 259-270, 2011.
- ABRAMOFF, M. D.; GARVIN, M. K.; SONKA, M. Retinal imaging and image analyses. **IEEE Rev Biomed Eng.**, v. 3, p. 169-208, 2010.
- ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabet Med.**, v. 15, p. 539-553, 1998.
- ANTONETTI, D. A.; KLEIN, R.; GARDNER, T. W. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. **N Engl J Med.** v. 366, p. 1227-1239, 2012.
- BARBER, A. J. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 27, p. 283-90, 2003.
- BEK, T. Diameter changes of retinal vessels in diabetic retinopathy. **Curr. Diabetes Rep.** v. 17, p. 82, 2017.
- BELTRAMO, E; PORTA, M; Pericyte loss in diabetic retinopathy: Mechanisms and consequences. **Curr. MEd. Chem.** v. 20, p. 3218-3225, 2013.
- BRONSON-CASTAIN, K. W. et al. Adolescents with type 2 diabetes: early indications of focal retinal neuropathy, retinal thinning, and venular dilation. **Retina**, v. 29, p. 618-626, 2009.
- BROWNLEE, M. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. **Diabetes**, v. 54, p. 1615-1625, 2005.
- CARRASCO, E. et al. Lowered cortistatin expression is an early event in the human diabetic retina and is associated with apoptosis and glial activation. **Mol Vis.**, v. 14, p. 1496-502, 2008.
- COLE, E. D. Contemporary retinal imaging techniques in diabetic retinopathy: a review. **Clin Exp Ophthalmol.**, v. 44, p. 289-299, 2016.
- DE CLERCK, E. E. et al. New ophthalmologic imaging techniques for detection and monitoring of neurodegenerative changes in diabetes: a systematic review. **Lancet Diabetes Endocrinol.**, v. 3, n. 8, p. 653-63, 2015.
- DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP - DCCTRG. The Effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med.**, v. 329, p. 977-986, 1993.
- DHAMDHARE, K. P. et al. Associations between local retinal thickness and function in early diabetes. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**, v. 53, p. 6122-6128, 2012.

EARLY TREATMENT OF DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP – ETDRSRG. Photocoagulation therapy for diabetic eye disease. **JAMA**, v. 254, p. 3086, 1985.

EARLY TREATMENT OF DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP – ETDRSRG. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. Report number 9. **Ophthalmology**, v. 98, p. 766-785, 1991.

EJAZ, S. et al. Importance of pericytes and mechanisms of pericyte loss during diabetes retinopathy. **Diabetes Obs. Metab.** v. 10, p. 53-63, 2008.

FENNER, B.J. et al. Advances in retinal imaging and applications in diabetic retinopathy screening: a review. **Ophthalmol Ther.** v. 7, p. 333-346, 2018.

FONG, D. et al. Subretinal fibrosis in diabetic macular edema: ETDRS Report no. 23. **Arch Ophthalmol.**, v. 115, p. 853-877, 1997.

GARCIA-RAMIREZ, M. et al. Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) is downregulated at early stages of diabetic retinopathy. **Diabetologia**, v. 52, p. 2633-41, 2009.

GAUDRIC, A.; HAOUCHINE, B.; LA MACULA, O. C. T. de. **Tomographie en coherence optique**. Issy-les-Moulineaux: Elsevier, 2007.

GUARIGUATA, L. et al. **IDF Diabetes Atlas**. 6. ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.

HWANG, Y. H. et al. Macular ganglion cell analysis for early detection of glaucoma. **Ophthalmology**, v. 121, p. 1508-1515, 2014.

JASSON, R. W.; FROYSTEIN, T.; KRHON, J. Topographical distribution of retinal and optic disc neovascularization in early stages of proliferative diabetic retinopathy. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**, v. 53, p. 8246-8252, 2012.

KANSKI, J. **Disease of the ocular fundus**. 6. ed. Londres: Elsevier Mosby, 2008.

KLEIN, B. E. K.; KLEIN, R.; MOSS, E. Prevalence of cataracts in a population-based study of persons with diabetes mellitus. **Ophthalmology**, v. 9, p. 1192, 1985.

KLEIN, B. E. K. et al. The relation of socioeconomic factors to the incidence of proliferative diabetic retinopathy and loss of vision. **Ophthalmology**, v. 101, p. 68-76, 1994.

KRAMER CK, et al. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and type 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. **Diabetes Care**, v. 34, p. 1238-1244, 2011.

LITWAK, L. et al. Prevalence of diabetes complications in people with diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. **Diabetol Metab Syndr.**, v. 4, p. 57, 2013.

LUMBROSO, B.; RISPOLI, M. **Guide to Interpretating Spectral Domain Optical Coherence Tomography**. 2^a ed. Roma: Jaypee-Highlights, 2011.

LUMBROSO, B.; RISPOLI, M.; SAVASTANO, M. C. **Diabetic Retinopathy**. Londres: Jaypee, 2015.

MARKOULLI, M. et al. The impact of diabetes on corneal nerve morphology and ocular surfasse integrity. **Ocul Surf.**, v 16, p. 45-57, 2018.

MARTIN, P. M. et al. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**, v. 45, p. 3330-3336, 2004.

MENDEZ, N. et al. Structural changes by spectral domain optical coherence tomography in patientes with type 1 diabetes mellitus. **J Diabetes Sci Technol.**, v.10, p. 271-276, 2015.

NATHAN, D. M. Diabetes: Advances in diagnosis and treatment. **JAMA**, v. 10, p.1052-1062, 2015.

PERKINS, B. A. et al. Simple screening tests ofr peripheral neuropathy in the diabetes clinic. **Diabetes Care**, v. 24, p. 250-56, 2001.

PERKINS, B. A. et al. Prediction of incidente diabetic neuropathy using the monofilament examination: a 4-year prospective study. **Diabetes Care**, v. 33, p. 1549-54, 2010.

ROSSING P, et al. Risk factors for development of incipiente and overt diabetic nephopathy in type 1 diabetic patientes. A 10-year prospective observational study: **Diabetes Care**, v. 25, p. 859-864, 2002.

SCARINCI, F. et al. Single retinal layer evaluation in patients with type 1 diabetes with no or early signs of diabetic retinopathy: the first hint of neurovascular crosstalk damage between neurons and capillaries? **Ophthalmologica**, v. 237, p. 223-231, 2017.

SCHIMIDT, A.M. Highlighting diabetes – the epidemic continues. **Arterioscler. Thomb. Vasc. Biol.**, v. 38, p. e1-e8, 2018

SIMÓ, R.; HERNÁNDEZ, C. European consortium for the early treatment of diabetic retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration is an early event in diabetic retinopathy: therapeutic indications. **Br. J. Ophthalmol.** v. 96, p. 1285-1290, 2012.

SIVAPRASAD, S. Prevalente de diabetic retinopathy in various ethnic groups: a worldwide perspective. **Surv Ophthalmol.**, v. 57, p. 347-370, 2012.

SOLOMON, S.D. et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 40, p. 412-418, 2017.

VERMA, A. et al. Does neuronal damage precede vascular damage in subjects with type 2 diabetes mellitus and having no clinical diabetic retinopathy? **Ophthalmic**

Res. v. 47, p. 202-207, 2011.

VUJOSEVIC, S.; MIDENA, E. Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Müller cells alterations. **J Diabetes Res.** v. 905058, 2013.

VUJOSEVIC, S. et al. Aqueous humor biomarkers of Müller cell activation in diabetic eyes. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**, v. 56, p. 3913-3918, 2015.

VUJOSEVIC, S. et al. Proteome analysis of retinal glial cells-related inflammatory cytokines in the aqueous humour of diabetic patients. **Acta Ophthalmol.**, v. 94, p. 56-64, 2016.

WANG, W.; LO, A.C.Y. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. **Int J Mol Sci.** v. 19, p. 1816-1829, 2018.

WILKINSON, C. P. et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. **Ophthalmology**, v. 110, n. 9, p. 1677-82, 2003.

WU, G. **Diabetic Retinopathy: the essentials.** 1. ed. Philadelphia, Wolters: Kluwer, 2010.

YAU, J. W. Y. et al. Meta-analysis for eye disease (META-EYE). Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. **Diabetes Care**, v. 35, p. 556-564, 2012.

APÊNDICE

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr(a) _____ está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que tem como nome: Análise de biomarcadores de predisposição genética e ancestralidade para o *Diabetes melitus* tipo 1 e suas complicações crônicas no Estado do Maranhão, a ser realizada pelos pesquisadores Manuel do Santos Faria e Rossana S. de Sousa Azulay.

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar o quanto a sua origem (etnia) e determinados componentes genéticos podem interferir no aparecimento do *diabetes mellitus* tipo 1 e das suas complicações nos olhos (retinopatia) e nos rins (nefropatia).

Se concordar em participar da pesquisa, você terá que se submeter a uma coleta de sangue. Será coletado 5-10 mL de sangue (de 1 a 3 colheres de chá de sangue). Essa amostra de sangue será analisada com a finalidade de observar o controle do diabetes, do triglicérido e frações do colesterol, o funcionamento dos seus rins. Será coletado também amostras de urina para avaliação da perda de proteína pelos seus rins.

A avaliação da retinopatia diabética (alteração na retina provocada pelo diabetes) será feita por exames (fundo de olho, retinografia digital e tomografia de coerência óptica) após colocação de colírio para dilatação das pupilas, podendo a visão ficar prejudicada por certo tempo e por isso não deverá dirigir.

Para os participantes do grupo controle (sem diabetes) será colhida apenas amostra de sangue e preenchimento do questionário para avaliação da ancestralidade.

O exame de sangue ao qual será submetido é um procedimento com riscos mínimos e com possíveis desconfortos: sangramento, manchas roxas, tontura, desmaio, infecção no local do furo da agulha. Os exames serão coletados por profissionais de saúde treinados para evitar esses desconfortos e os pacientes terão assistência médica oferecida pela instituição e pelos responsáveis pela pesquisa em caso de danos à saúde em qualquer fase da pesquisa.

O resultado dos exames será enviado aos pesquisadores do estudo. Se você quiser, peça uma cópia do resultado aos responsáveis pela pesquisa. O médico do estudo fornecerá a você informações relevantes à sua saúde e o aconselhará nas próximas etapas, nesse caso pode ser que seja necessário coletar amostras extras de sangue. Seus dados serão sempre mantidos em sigilo.

A pesquisa terá duração de 04 anos, com o término previsto para novembro de 2020. Os seus dados serão coletados de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o seu nome em qualquer fase do estudo. Os seus dados serão coletados através da consulta do seu prontuário, respostas ao questionário e dos exames coletados durante a pesquisa. Todas as amostras biológicas e os resultados provenientes delas serão usadas apenas para as finalidades deste estudo. As amostras biológicas serão armazenadas pelo tempo que durar a pesquisa e, caso necessário, será solicitado ao CEP e, quando for o

caso à CONEP, autorização para o armazenamento até por 10 anos para uso em estudos futuros. Qualquer nova pesquisa, não prevista, que se pretenda realizar com o material biológico armazenado, somente terá início após a aprovação do sistema CEP/CONEP, bem como mediante a elaboração e obtenção de um novo TCLE adequado à nova pesquisa.

Você terá acesso aos dados e resultados da pesquisa a qualquer momento. Não haverá nenhum gasto com a sua participação no estudo e as consultas serão totalmente gratuitas, não recebendo nenhuma cobrança com o que será realizado. Você também não receberá nenhum pagamento com a sua participação, entretanto contribuirá para a melhoria do seu tratamento e de outros pacientes.

Durante e após a pesquisa você terá contato direto e permanente com os pesquisadores. Qualquer dúvida você pode procurar a Dra Rossana S. de Sousa Azulay, pelo telefone (98) 98822-1970 ou no Hospital Universitário, e Dr Manuel dos Santos Faria, pelo telefone (98) 2109-1095 ou no Hospital Universitário.

A participação nesta pesquisa não gera ganhos ou prejuízos financeiros aos participantes da pesquisa. Não gera nenhuma espécie de indenização. Todo atendimento ao paciente terá seguimento em seu retorno às consultas ambulatoriais com assistência integral e gratuita para quaisquer necessidades advindas.

Quando o voluntário ou o seu representante legal forem analfabetos, o Termo de Consentimento será lido na frente de uma testemunha imparcial, sem envolvimento direto com o projeto de pesquisa. Esta pessoa assinará o documento certificando que todas as informações foram dadas ao voluntário ou ao seu representante legal, e que as perguntas suscitadas pelos mesmos foram amplamente esclarecidas pelo pesquisador.

Não se aplica a participantes inconscientes, pois os mesmos não entrarão na pesquisa. Sua participação é voluntária, isto é, a qualquer momento você pode recusar-se ou desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição que forneceu os seus dados, como também no tratamento médico que o Sr (a) já realiza neste serviço. Havendo uma confirmação livre e espontânea em aceitar a participar como voluntário (a), você deverá assinar ao final deste documento, em duas vias. Uma das vias ficará com você e a outra via permanecerá com o pesquisador responsável.

Em caso de dúvida em relação a esse documento, você poderá procurar o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA). O Comitê de Ética em Pesquisa é composto por um grupo de diferentes profissionais e membros da sociedade que avaliam um estudo para julgar se ele é ético e atende às exigências da Resolução Nº 466 de 12 de dezembro de 2012 para garantir a proteção dos participantes. O endereço do CEP do HUUFMA é Rua Barão de Itapary, 227, 4º andar, Centro, São Luís-MA, CEP: 65020-070, tel: (98) 2109-1250 E-mail: cep@huufma.br.

Desde já agradecemos!

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
 Pesquisador: Rossana Sousa Azulay
 Rua Barão de Itapary, 227, Centro
 E-mail: rossanaendocrino@gmail.com
 Cel: (98) 988221970

Responsável pela pesquisa: Manuel dos Santos Faria
 Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
 Rua Barão de Itapary, 227, Centro
 Tel: (98) 2109-1095

Comitê de Ética e Pesquisa
 Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
 Rua Barão de Itapary, 227, 4º andar, Centro - São Luís-MA
 CEP: 65020-070
 Tel: (98) 2109-1250
 E-mail: cep@huufma.br

Eu, _____, RG nº _____
 declaro estar ciente do inteiro teor deste TERMO DE CONSENTIMENTO e estou de
 acordo em participar como voluntário do estudo proposto, sabendo que dele poderei
 desistir a qualquer momento, sem sofrer qualquer punição ou constrangimento.

Eu, _____, RG nº _____,
 responsável legal por _____,
 RG nº _____ declaro estar ciente do inteiro teor deste TERMO
 DE CONSENTIMENTO e estou de acordo em participar como voluntário do estudo
 proposto, sabendo que dele poderei desistir a qualquer momento, sem sofrer
 qualquer punição ou constrangimento.

(Assinatura)

_____/_____/_____