

## Índice

Resumo	1
Introdução	3
Objetivo do trabalho	5
Materiais e Métodos	6
Resultados	12
Discussão	22
Conclusão	26
Agradecimentos	27
Referências bibliográfica	28

## Resumo

A diabetes mellitus (DM) é um dos problemas maior de saúde pública, prevendo-se duplicação do número de diabéticos até 2035. A retinopatia diabética (RD) é principal causa de cegueira e/ou perda de visão na população activa e é a complicação mais comum da DM tipo 1.

O objetivo deste estudo foi caracterizar uma população de diabéticos tipo 1, avaliando a incidência e prevalência da retinopatia diabética (RD), a sua progressão e estabelecer correlações com possíveis fatores de risco numa população específica.

Trata-se de um estudo retrospectivo de uma população de diabéticos tipo 1 da zona centro de Portugal, seguidos desde 1984 a 2015. Foram incluídos 95 doentes diabéticos, elegíveis por apresentarem registo de consulta com retinografia e/ou angiografia fluoresceínica disponível para classificar o nível de RD.

Foram recolhidos os seguintes dados: sexo, data de nascimento, idade no momento da consulta, idade de início da DM, duração da DM, valor de HbA1c, melhor acuidade visual corrigida (MAVC) na escala de ETDRS e classificação da RD, em 4 momentos, (consulta inicial, primeiras alterações de RD no fundo ocular, 5 e 10 anos após início da RD e/ou última consulta registada).

Este estudo teve um tempo médio de seguimento de  $24,1 \pm 7,6$  anos, desde o início da DM. Após 10 anos de DM, 21,1% apresentava RD e ao fim de 25 anos, a prevalência de RD era quase universal (87,4%).

Aquando do diagnóstico de RD, a idade média foi de  $22,6 \pm 5,1$  anos e a duração média de DM de  $14,0 \pm 4,7$  anos. A maioria (80%) tinha um nível de RD inferior ou igual a 20 na classificação ETDRS e 92,9% mantinha uma MAVC igual ou superior a 20/20.

Dez anos após o início da RD, foi notável o aumento da prevalência de formas mais graves de RD: aproximadamente um terço apresentava nível de ETDRS 35 e um quarto dos doentes nível 61 (RD proliferativa). Relativamente à MAVC, a maioria (83,7%) mantinha valor igual ou superior a 20/20, reforçando o facto da MAVC não ser um bom indicador da gravidade da RD.

Ao fim de um seguimento médio de  $15,6 \pm 0,8$  anos após o diagnóstico de RD, 50,6% dos diabéticos teve agravamento da sua RD. O sexo masculino tem um maior risco de agravamento da RD (valor- $p < 0,001$ ).

A prevalência de edema macular (EM) e retinopatia diabética proliferativa (RDP), 2 *endpoints* da RD, foi de 42,4% após uma média de  $7,7 \pm 4,9$  anos de DM e de 28,2% em  $8,2 \pm 4,8$  anos de DM, respetivamente. Na população com EM há maior risco de agravamento da RD no sexo masculino (valor- $p = 0,023$ ). Para a população que desenvolveu RDP, o risco é maior nos doentes com controlo glicémico insatisfatório (valor- $p = 0,003$ ).

A prevalência da RD e dos seus *endpoints* mostrou-se significativa na nossa população de diabéticos tipo 1, o que vai de encontro com publicações, e reforçando a necessidade de diagnóstico e tratamento precoce da RD através de exames oftalmológicos regulares, assim como, a melhoria do perfil glicémico universalmente conhecido como fator relevante para atrasar ou mesmo prevenir o desenvolvimento da RD.

### **Palavras-chave**

Diabetes mellitus tipo 1, retinopatia diabética, edema macular, retinopatia diabética proliferativa, fatores de risco, estudo populacional, incidência, prevalência

## Introdução

A diabetes mellitus (DM) é uma das doenças mais desafiantes do século XXI<sup>1</sup>, devido à sua prevalência, morbidade e mortalidade, o que a torna um problema major de saúde pública.<sup>2</sup>

Em 2013 estimava-se a existência de 382 milhões de diabéticos no mundo.<sup>3</sup> Até 2035 é esperada a duplicação desse número, perfazendo um total de 592 milhões de diabéticos.<sup>3</sup> Este aumento será devido, principalmente, ao crescimento da DM tipo 2, mas também se verificará nos outros tipos de DM.

A DM tipo 1 afecta cada vez mais pessoas, especialmente crianças mais novas<sup>4</sup> e está associada a uma progressão mais rápida para formas mais graves com repercussões maiores na visão. O aumento da sua incidência poderá estar relacionado com alterações ambientais, condições na vida intra-uterina, dietas na infância ou ainda infeções virais.<sup>4</sup> Em 2013 existiam, a nível mundial, aproximadamente, 497 mil crianças com DM tipo 1, estando 26% concentrada na Europa, tornando este continente como o com maior prevalência de DM tipo 1 em crianças.<sup>4</sup>

Em Portugal existem atualmente cerca de 1 milhão de diabéticos. Em 2013, de todas as crianças e jovens com idades compreendidas entre os 0 e 19 anos, 0,16% sofria de DM tipo 1, correspondendo a 3262 diabéticos.<sup>5</sup>

A retinopatia diabética (RD) é a principal causa de cegueira e/ou perda de visão na população activa<sup>6</sup> e é a complicação mais comum da DM tipo 1<sup>7</sup>. A perda de visão tem um impacto significativo na qualidade de vida e na capacidade de lidar com a DM, acabando por influenciar a incidência de outras complicações e a expectativa de vida para estes doentes.<sup>7</sup>

No que se refere à classificação da RD, existem várias, desde mais simplicistas, que dividem em: retinopatia diabética pré-clínica (sem lesões visíveis ao fundo ocular), retinopatia

diabética não proliferativa (RDNP) e retinopatia diabética proliferativa (RDP); a outras mais complexas que detalham melhor os diferentes níveis de severidade da RD, como a de Airlie House<sup>8</sup>, posteriormente melhorada no estudo *Diabetic Retinopathy Study* (DRS)<sup>9</sup>, sendo a mais utilizada em investigação, como, por exemplo, no estudo ETDRS<sup>10</sup>.

Considerando a forma mais simplificada de classificação, na fase de RDNP esta é subdividida em 3 graus, ligeira, moderada e severa, sendo considerados como lesões típicas os microaneurismas (MAs), hemorragias punctiformes, veias em rosário, anomalias microvasculares intraretinianas (IRMAs) e edema macular (EM). A RDP define-se pela presença de neovasos no disco (NVD) ou noutra localização na retina (NVE) ou as suas complicações como, hemovítreo ou descolamento da retina.

O EM e a RDP são duas complicações importantes da RD associadas a perda de visão, sendo por isso considerados 2 *endpoints* desta patologia. A incidência dos mesmos pode ser reduzida através de melhor controlo glicémico e de outros factores de risco como HTA e dislipidémia, bem como com os exames oftalmológicos regulares, que garantem a sua deteção e o seu tratamento o mais precocemente possível. Os tratamentos disponíveis incluem a fotocoagulação laser, focal ou em grelha para EM e panretiniana (PAN) para RDP e mais recentemente a injeção intravítrea de medicamentos antiangiogénicos e/ou corticosteróides.<sup>11</sup>

A incidência e a progressão da RD relacionam-se com a duração da DM e com o controlo glicémico.<sup>12</sup> Este último é quantificável pelo valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c), considerada o *gold-standard* para o seguimento do controlo glicémico<sup>13</sup> e que reflete a glicémia dos 2-3 meses anteriores.

No entanto, a história natural da RD não é totalmente previsível, uma vez que existem doentes que nunca chegam a desenvolver RD e outros que evoluem para formas graves, muitas vezes associadas a perda de visão, independentemente do seu controlo glicémico. A existência de fatores ambientais e genéticos poderá explicar esta variabilidade.<sup>14</sup>

Apesar do aumento esperado do número de diabéticos, alguns estudos apontam para uma diminuição das formas de RD severa, particularmente nos diabéticos tipo 1,<sup>15</sup> baseando-se na melhoria do controlo glicémico<sup>16,17</sup> e no tratamento mais atempado das complicações, dada a maior vigilância, diagnóstico mais precoce e monitorização das lesões desde fases mais iniciais.

A prevalência da RD é maior nos países desenvolvidos mas é muito variada comparando diferentes regiões do globo. Este facto deve-se, em parte, à difícil comparação entre estudos realizados com diferentes características e metodologias<sup>4</sup>, mas também a possíveis diferenças genéticas e ambientais.

Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo caracterizar uma população de diabéticos tipo 1, da zona centro de Portugal, seguida desde 1984 a 2015, e avaliar a incidência, prevalência e progressão da RD, investigando eventuais fatores de risco.

## **Objetivo do trabalho**

Avaliar a incidência e prevalência de RD numa população de diabéticos tipo 1, bem como a sua progressão ao longo de um período de seguimento, desde o início das lesões, até à última consulta, e correlacionar com possíveis fatores de risco associados.

## **Materiais e Métodos**

Trata-se de um estudo retrospectivo de uma população de diabéticos tipo 1, seguidos no Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CRIO – CHUC) e na Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem (AIBILI), desde 1984 a 2015.

Foram consultados os processos clínicos e respetivos exames oftalmológicos existentes, tendo sido obtido o consentimento informado dos doentes para recolha e análise dos seus dados.

Foram consultados 100 processos, nos quais foram avaliados critérios de elegibilidade para inclusão no presente estudo como diabéticos tipo 1 (com idade no diagnóstico da diabetes inferior a 30 anos, doença de apresentação súbita e necessidade de insulino-terapia desde o início da doença), que tivessem registo anual de consulta oftalmológica com retinografia e/ou angiografia fluoresceínica disponível para classificação do nível de RD.

Assim, foram incluídos 95 doentes diabéticos com 1ª consulta entre 1984 e 2006, sendo recolhidos dessa amostra inicial os seguintes dados: sexo, data de nascimento, idade no momento da consulta, idade de início da DM, duração da DM, valor de HbA1c, melhor acuidade visual corrigida (MAVC) na escala de ETDRS e classificação da RD.

Dado que ao longo dos 31 anos os doentes eram avaliados, pelo menos anualmente, a maioria tinha um grande número de consultas. Por esse motivo, para cada doente, foram recolhidos os dados disponíveis, nos seguintes momentos comuns: i) da consulta inicial, ii) consulta onde foram detetadas pela primeira vez alterações de RD no fundo ocular e/ou iii) consultas 5 e 10 anos após o início da RD e/ou iv) última consulta registada.

O início da RD foi considerado quando havia registo do aparecimento de lesões de RD à fundoscopia e/ou retinografia e/ou angiografia fluoresceínica em pelo menos um dos olhos.

O controlo glicémico foi avaliado através de valores de HbA1c disponíveis no processo clínico dos doentes. Na ausência de registo na data da consulta, foram utilizados valores do ano mais próximo anterior ou seguinte.

Para a classificação da RD foi utilizada a escala ETDRS adaptada (Quadro 1), tendo sido adotado um modelo usado num estudo populacional de crianças dinamarquesas diabéticas tipo 1.<sup>18</sup>

Neste estudo, dado que nem todos os doentes tinham registo de retinografia de 7 campos, foram considerados, nesses casos, apenas os campos 1 e 2. De notar que a partir do momento em que desenvolviam edema macular (EM) ou RD proliferativa (RDP) os doentes faziam, adicionalmente, angiografia fluoresceínica. Quer as retinografias quer as e angiografias tinham sido sempre realizadas por técnicos certificados, após midríase com tropicamida 1% e ciclopentolato 1%.

**Quadro 1** – Escala ETDRS adaptada para classificação da RD

Nível 10	Sem retinopatia
Nível 15	Hemorragias
Nível 20	Microaneurismas
Nível 35	Exsudatos duros, manchas algodonosas e/ou hemorragias punctiformes na retina
Nível 43	Hemorragias moderadas em quatro campos/severas num só campo ou IRMAs (anomalias microvasculares intra-retinianas) em um a três campos
Nível 47	Duas características do nível 43 e/ou: IRMA nos quatro campos, hemorragias severas em dois a três campos e veias em rosário num campo



Nível 53	Duas ou mais características do nível 47 e/ou: hemorragias intra-retinianas severas em quatro campos, IRMAs moderadas a severas num campo e veias em rosário em pelo menos dois campos
Nível 61	Neovascularização <i>elsewhere</i> (NVE) com <0,5 disco de diâmetro em pelo menos um campo ou presença de marcas de laser na periferia consistentes com fotocoagulação panretiniana
Nível 65	NVE $\geq 0,5$ disco de diâmetro em pelo menos um campo e/ou neovascularização no disco (NVD) menor que foto standard 10A
Nível 71	Hemovítreo (HV) e/ou hemorragia pré-retiniana (HPR) $\geq 1$ disco de diâmetro; NVE $\geq 0,5$ disco de diâmetro com HV e/ou HPR; NVD menor que foto standard 10A com HV e/ou HPR; e NVD igual ou superior a foto standard 10A
Nível 75	NVD igual ou superior a foto standard 10A com HV e/ou HPR
Nível 85	Mácula não visualizada por HV e/ou HPR; e/ou descolamento na área macular

Fonte: The 16-year incidence, progression and regression of diabetic retinopathy in a young population-based Danish cohort with type 1 diabetes mellitus: The Danish cohort of pediatric diabetes 1987<sup>18</sup>

Com base nos níveis de RD, foi classificado como retinopatia diabética pré-clínica o nível 10, RDNP ligeira o nível 20, RDNP moderada os níveis 35 ao 47, RDNP severa o nível 53 e RDP os níveis a partir do 61, inclusive.

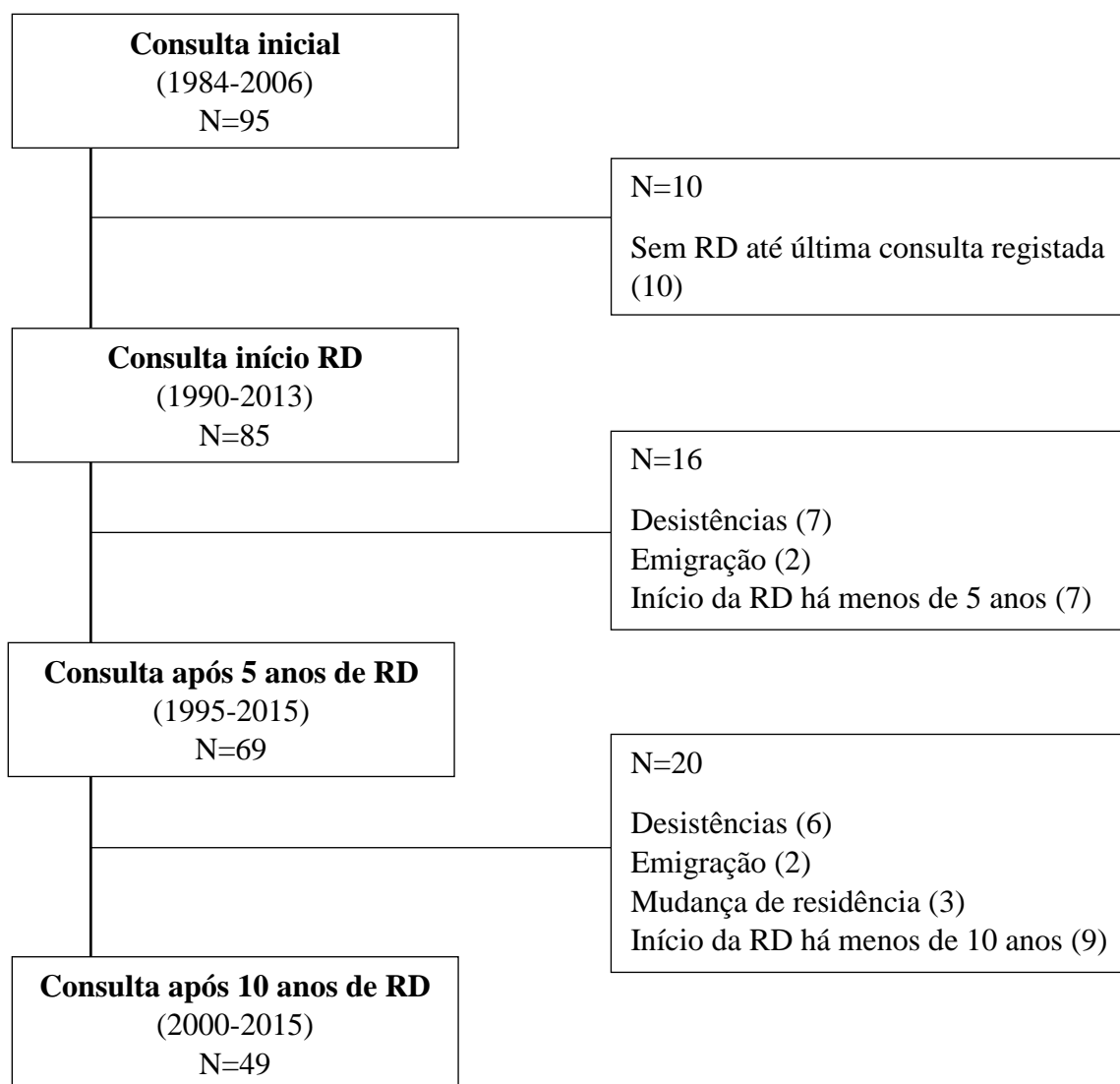
A primeira parte do trabalho consistiu em aferir a incidência e prevalência da RD, nos 5, 10, 15, 20 e 25 anos de DM. A segunda parte do trabalho foi dedicada à avaliação da progressão da RD ao longo do tempo de seguimento.

Nesse sentido, secundariamente, nos que desenvolveram RD, foi avaliado o aparecimento dos *endpoints* desta patologia: edema macular clinicamente significativo (EMCS) e RD proliferativa (neovascularização) e/ou as suas complicações (hemovítreo e

descolamento da retina), registando o ano de aparecimento. Assim foi feita uma análise do agravamento da RD comparando o estado inicial com as alterações da última consulta registada (considerando todas as consultas existentes até junho de 2015).

Embora se tenha recolhido informação sobre os dois olhos de cada diabético, apenas um foi selecionado para a análise. Para avaliar a progressão do nível de RD e, particularmente, do EMCs e/ou RDP essa selecção foi feita segundo os seguintes critérios (por ordem decrescente de relevância): olho que desenvolveu, pelo menos, um dos *endpoints* da RD, olho que desenvolveu neovascularização caso tivesse ambos os *endpoints*; olho com nível de ETDRS mais elevado na última consulta e escolha aleatória informática em caso de nível igual de RD.

Durante os 31 anos abrangidos pelo estudo foram inevitáveis alguns *drop-outs*, por diversas razões, ilustrados na Fig. 1.



**Figura 1** – Esquemática dos *drop-outs* e dos doentes em seguimento em cada momento de consulta

Para análise e tratamento estatístico foram utilizados IBM SPSS Statistics versão 20 e Excel da Microsoft Office Professional Plus 2013. As variáveis quantitativas são apresentadas através da média  $\pm$  desvio-padrão (DP), mínimo e máximo; as qualitativas são apresentadas através de frequências absolutas (contagens) e relativas (percentagens). Aplicou-se o teste t-Student para amostras independentes para avaliar a diferença entre género relativamente às

variáveis duração da DM e idade de início da DM, já que estas eram normalmente distribuídas em cada um dos grupos.

Foram calculadas as tabelas de sobrevivência e, através das curvas de Kaplan-Meier e do teste Qui-Quadrado com simulação pelo método Monte Carlo, foi determinado o risco de agravamento da RD de acordo com fatores como sexo, idade no diagnóstico da DM e controle glicémico.

Resultados com valores-p inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

## Resultados

Foram incluídos neste estudo 95 diabéticos, que constituíram a amostra inicial. Eram crianças e jovens nascidos entre os anos de 1969 e 1991. O Quadro 2 sumariza os dados recolhidos durante 4 momentos de consulta.

**Quadro 2** – Descrição das variáveis nos 4 momentos de consulta dos doentes incluídos

Características		<u>Primeira consulta</u>		<u>Início da RD</u>		<u>5 anos de RD</u>		<u>10 anos de RD</u>	
		N	Média±DP	N	Média±DP	N	Média±DP	N	Média±DP
<b>Idade (anos)</b>		95	12,8±3,9	85	22,6±5,1	69	27,2±4,8	49	31,5±4,7
<b>Duração da DM (anos)</b>		95	4,1±3,6	85	14,0±4,7	69	18,8±4,6	49	23,2±4,4
<b>Idade de início da DM (anos)</b>		95	8,7±4,7						
		N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Sexo (M/F)</b>		54/ 41	56,8/43,2						
<b>Idade de início da DM (anos)</b>	<b>0-6</b>	34	35,8						
	<b>7-12</b>	42	44,2						
	<b>13-18</b>	17	17,9						
	<b>&gt; 18</b>	2	2,1						
<b>RD</b>	<b>RD pré-clínica</b>	91	95,8	10*					
	<b>RDNP ligeira</b>	2	2,1	68	80,0	49	71,0	19	38,8
	<b>RDNP mod. a severa</b>	2	2,1	15	17,6	14	20,3	18	36,7
	<b>RDP</b>	0	0	2	2,4	6	8,7	12	24,5
	<b>Total</b>	95	100	85	100	69	100	49	100
<b>MAVC</b>	<b>≥20/20</b>	85	89,5	79	92,9	63	91,3	41	83,7
	<b>&lt;20/20</b>	10	10,5	6	7,1	6	8,7	8	16,3

\* Durante o período de seguimento 10 doentes dos 95 iniciais nunca desenvolveram alterações. Assim, a restante análise foi feita com base nos que desenvolveram RD.

DM: diabetes mellitus; DP: desvio-padrão; F: sexo feminino; M: sexo masculino; MAVC: melhor acuidade visual corrigida; N: número; RD: retinopatia diabética; RDNP: RD não proliferativa; RDP: RD proliferativa.

De acordo com o controlo glicémico, estimado através dos valores de HbA1c, os diabéticos que desenvolveram RD, foram organizados em 3 grupos (Quadro 3). A HbA1c média foi de  $8,55 \pm 1,54\%$ , tendo como mínimo 5,00% e máximo 13,50%. A HbA1c média no sexo feminino foi de  $8,84 \pm 1,58\%$  e no sexo masculino de  $8,32 \pm 1,48\%$ , não existindo diferença estatisticamente significativa entre os 2 sexos (valor- $p=0,126$ ).

### Quadro 3 – Controlo glicémico do grupo que desenvolveu RD

Controlo glicémico (estimativa)	N	%
Na meta terapêutica (HbA1c <6,5%)	7	8,3
Razoável (HbA1c 6,5-8%)	29	34,5
Insatisfatório (HbA1c >8%)	48	57,1
<b>Total</b>	<b>84*</b>	<b>100,0</b>

\*Não foi possível obter estes dados de 1 dos 85 doentes que desenvolveu RD.

HbA1c: hemoglobina glicosilada

Na 1ª consulta de oftalmologia, a duração média da DM era de  $4,1 \pm 3,6$  anos e a idade média dos doentes de  $12,8 \pm 4,0$  anos (idade mínima 4 anos e máxima 26 anos). Relativamente ao nível de ETDRS, 95,8% da amostra não apresentava RD visível ao fundo ocular (nível 10). No entanto, nesta primeira avaliação, foram detectadas lesões de RD não proliferativa em 4 doentes, que tinham uma duração média de DM de  $12,3 \pm 1,0$  anos. A MAVC inicial era igual ou superior a 20/20 em 89,5%.

Este estudo teve um tempo médio de seguimento de  $24,1 \pm 7,6$  anos, desde o início da DM.

A incidência da RD, ao fim de 5 anos de DM, foi de 1,1%. Ao longo do restante seguimento esta aumentou, assim como a prevalência (Quadro 4).

**Quadro 4** - Incidência e prevalência ao longo do tempo de seguimento

<b>Tempo de seguimento</b>	<b>Incidência (%)</b>	<b>Prevalência (%)</b>
<b>5 anos de DM</b>	1,1	-
<b>10 anos de DM</b>	20,0	21,1
<b>15 anos de DM</b>	37,9	59
<b>20 anos de DM</b>	24,2	83,2
<b>25 anos de DM</b>	4,2	87,4
<b>&gt;25 anos de DM</b>	2,1	89,5

DM: diabetes mellitus

Dos 95 doentes da amostra inicial, dez (10,5%) nunca desenvolveram RD durante o seu período de seguimento.

O diagnóstico de RD foi feito, em média,  $14,0 \pm 4,7$  anos, após o início da DM (mínimo 4 anos e máximo 28 anos). A idade média de início da RD foi de  $22,6 \pm 5,1$  anos, não existindo diferença estatisticamente significativa (valor-p=0,821) entre os dois sexos. Ainda comparando os sexos, as raparigas desenvolveram RD mais cedo que os rapazes:  $13,3 \pm 0,8$  anos vs.  $14,2 \pm 0,7$  anos de duração da DM, ainda que a diferença não seja estatisticamente significativa (valor-p=0,406). A maioria (80,0%), na altura do diagnóstico, tinha um nível de

RD inferior ou igual a 20 na classificação ETDRS e 92,9% mantinha uma MAVC igual ou superior a 20/20.

Na avaliação aos 5 anos após o início da RD, dos 85 diabéticos com RD, só 69 continuaram a ser seguidos em consulta (Fig. 1). Desses, 55,1% apresentava nível de ETDRS de 20, 15,9% nível 35 e 8,6% nível igual ou superior a 61. Relativamente à MAVC, 63 doentes (91,3%) mantinham um valor igual ou superior a 20/20.

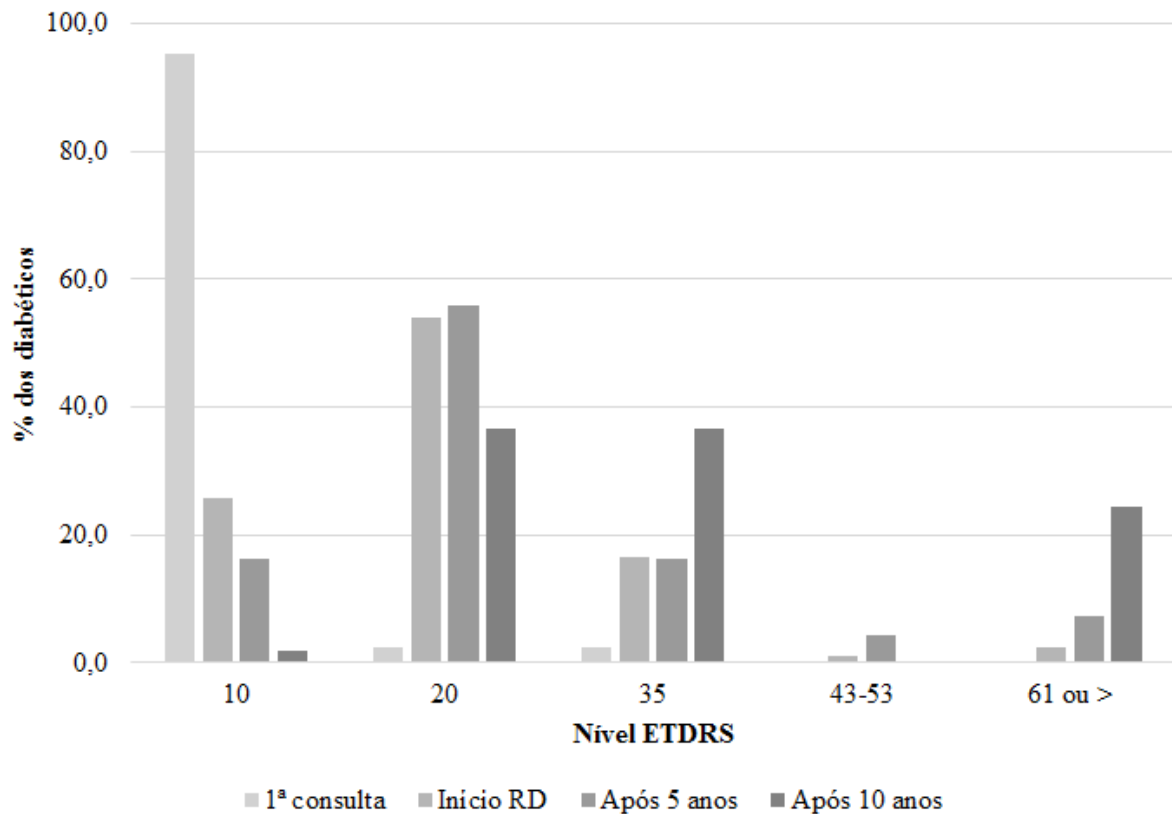
Comparando com o nível de ETDRS no início da RD, 54,4% manteve o mesmo nível, 34,1% aumentou e 11,8% diminuiu (apenas diminuíram níveis iniciais iguais ou inferiores a 35). A maioria (86,8%) manteve MAVC igual ou superior a 20/20, e 8,5% teve diminuição da mesma.

Após 10 anos de RD, mantiveram o seguimento em consulta 49 doentes. Destes, 38,8% apresentava um nível de ETDRS igual ou inferior a 20, 36,7% nível 35 e 24,5% nível 61. Relativamente à MAVC, a maioria (83,7%) tinha valor igual ou superior a 20/20 e 4% igual ou inferior a 20/100. É de salientar a existência de uma doente diabética com um caso extremo: phthisis bulbi por complicação da RD no olho direito e com MAVC de 20/100, antecedentes de RDP e de fotocoagulação panretiniana completa no olho esquerdo.

Comparando com os valores apresentados 5 anos antes, 47,9% manteve o mesmo nível de ETDRS e 43,8% aumentou. Relativamente à MAVC, 83,6% apresentava valor igual ou superior a 20/20 e 14,1% piorou da acuidade visual.

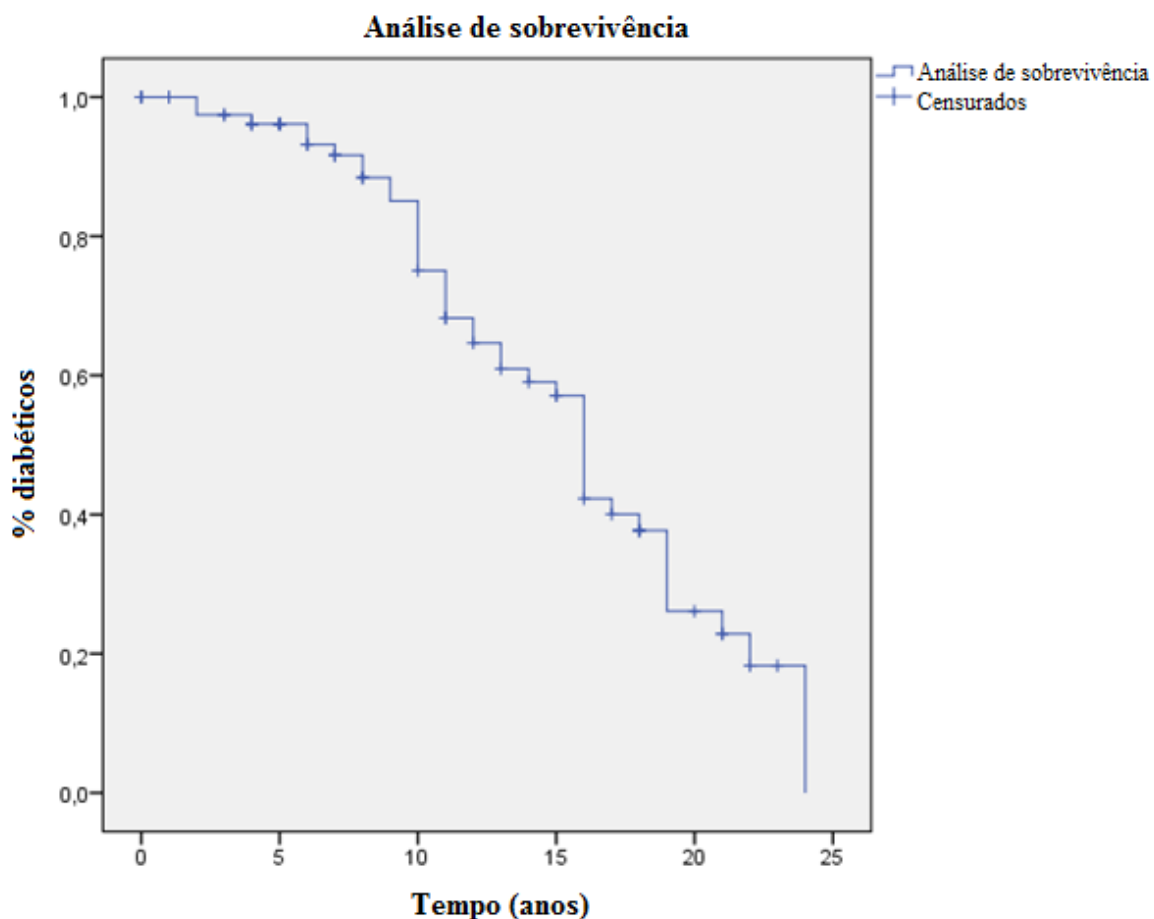
Analisando a figura 2, constatou-se haver uma alteração nos níveis de ETDRS ao longo dos 4 momentos de avaliação.





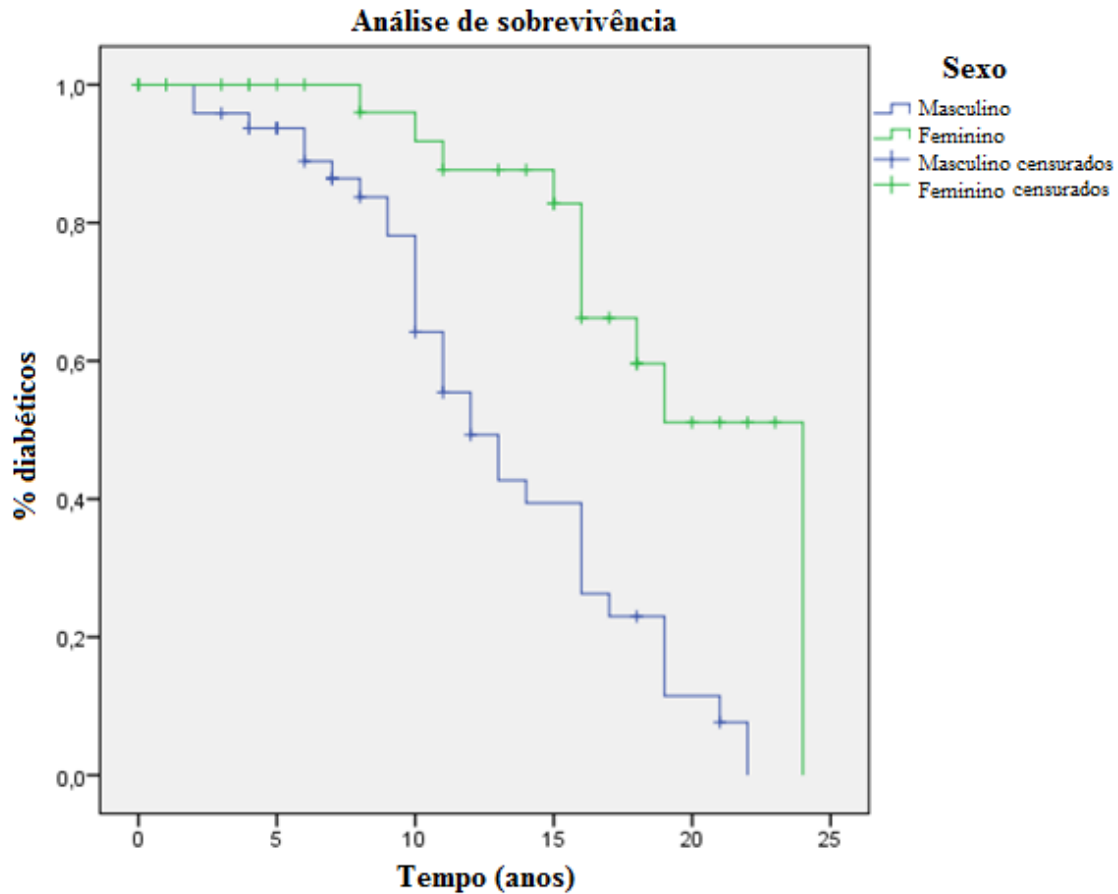
**Figura 2** – Evolução dos níveis de ETDRS nos 4 momentos de avaliação

Na 2ª parte do estudo, considerando apenas os indivíduos que desenvolveram RD, verificou-se que 50,6% teve agravamento durante um seguimento médio de  $15,6 \pm 0,8$  anos após o diagnóstico de RD. Esta população de jovens diabéticos teve agravamento da sua RD entre os 14,0 e 17,2 anos após o início da mesma. A Figura 3 ilustra a análise de Kaplan-Meier. Este teste de análise de sobrevivência revelou que  $75,1 \pm 5,5\%$  dos doentes não teve progressão da RD após 10 anos do seu início e que  $22,8 \pm 6,6\%$  permaneceu com o mesmo nível de ETDRS ao fim de 2 décadas.



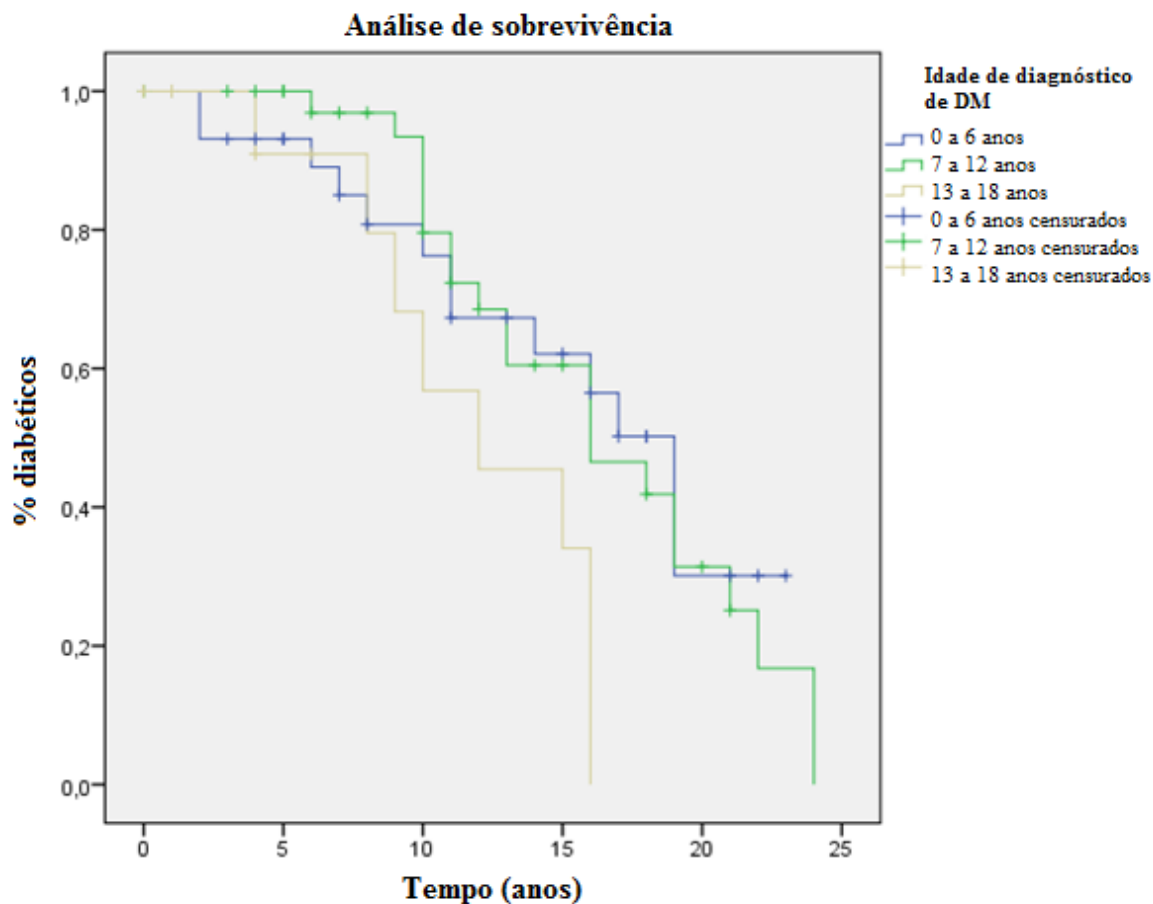
**Figura 3** – Análise de sobrevivência dos doentes com RD

Comparando entre sexos (Figura 4), 65,3% dos doentes do género masculino teve agravamento, contra apenas 30,6% dos do sexo feminino. Verificou-se haver diferença estatisticamente significativa (valor- $p < 0,001$ ) entre os sexos em relação ao risco de agravamento da RD, sendo maior no sexo masculino.



**Figura 4** – Análise de sobrevivência dos doentes com RD, agrupados por sexo

Analisando segundo a idade de início da DM (Figura 5), e tendo excluído 2 doentes com idade superior a 18 anos, terão tido agravamento da sua RD: 41,9% dos doentes com início com idade compreendida entre 0 e 6 anos, 56,8% dos jovens com idade entre os 7 e 12 anos, 60% dos doentes com 13 a 18 anos. Uma vez que o valor-p foi de 0,372, não há evidência estatística suficiente para afirmar que existe diferença entre as idades de início da DM relativamente ao risco de agravamento da RD.



**Figura 5** – Análise de sobrevivência dos doentes com RD, agrupado por idade do diagnóstico de DM

Relativamente ao controlo glicémico: dos diabéticos na meta terapêutica, 28,6% teve agravamento; dos com controlo razoável 51,9% teve progressão da sua RD e dentro dos considerados controlados de modo insatisfatório 53,3% progrediu. No entanto, dado que o valor-p é de 0,470, a diferença não é estatisticamente significativa.

Sobre o desenvolvimento de *endpoints* da RD, 36 (42,4%) dos doentes com RD desenvolveram edema macular (EM), 24 (28,2%) retinopatia diabética proliferativa (RDP) e 16 (18,8%) ambos.

O tempo para desenvolver EM variou entre 0 a 15 anos após o início da RD, sendo o tempo médio de  $4,9 \pm 3,8$  anos. Metade desses doentes demorou  $\leq 4$  anos.

O tempo para desenvolver RDP variou entre 0 e 17 anos após início da RD, sendo a média de  $7,3 \pm 4,3$  anos. Até aos 4 anos apenas 25% dos doentes tinha desenvolvido RDP e 62,5% demorou  $\leq 8$  anos.

No quadro 5 estão as características destes dois grupos.

**Quadro 5** – Características dos grupos que desenvolveram *endpoints*

Características		<u>Grupo com Edema Macular</u>		<u>Grupo com RDP</u>	
		N=36	%	N=24	%
Sexo (M/F)		21/15	58,3/41,7	16/8	66,6/33,4
Idade de início da DM	0-6 anos	18	50	10	41,7
	7-12 anos	12	33,3	11	45,8
	13-18 anos	5	13,9	2	8,3
	>18 anos	1	2,8	1	4,2
Controlo glicémico	Na meta terapêutica	2	6,1	1	4,8
	Razoável	6	18,2	5	28,8
	Insatisfatório	25*	75,8	15*	71,4

\*Não foi possível obter os valores de HbA1c de 3 doentes (que desenvolveram os 2 *endpoints*)

DM: diabetes mellitus; F: sexo feminino; M: sexo masculino; N: número; RDP: retinopatia diabética proliferativa

Controlo glicémico na meta terapêutica (HbA1c <6,5%); Controlo glicémico razoável (HbA1c entre 6,5% e 8%); Controlo glicémico insatisfatório (HbA1c >8%)

O tempo médio da duração de DM no grupo que desenvolveu EM foi de  $7,7 \pm 4,9$  anos.

Por outro lado, no grupo com RDP, foi de  $8,2 \pm 4,8$  anos.

Na população que desenvolveu EM, o sexo masculino é considerado um fator de risco para o agravamento da RD (valor-p=0,023). Ainda nesta população, retirando um diabético com idade superior a 18 anos, a progressão da RD não é influenciada pela idade de início da DM (valor-p de 0,979), nem pelo controlo glicémico (valor-p de 0,096).

Para a população que desenvolveu RDP, a progressão da RD não é influenciada pelo sexo (valor-p=0,296) nem, tendo retirado um diabético com idade superior a 18 anos, pela idade de início da DM (valor-p=0,565). Relativamente ao controlo glicémico, há influência do mesmo sobre a progressão da RD nesta população (valor-p=0,003), existindo um maior risco no grupo com HbA1c >8%. De realçar que neste subgrupo nenhum doente tinha valores de HbA1c dentro do intervalo considerado como meta terapêutica.

## Discussão

Neste estudo verificou-se que, ao fim de 25 anos de DM, 87,4% dos diabéticos desenvolveu RD e que a duração média de DM até ao desenvolvimento da RD foi de  $14,0 \pm 0,7$  anos. Estes dados estão de acordo com outros estudos, que apontam para uma prevalência quase universal (77,8% a 97,5%) da RD após 15 a 25 anos de DM.<sup>19-21</sup>

O sexo feminino desenvolveu RD mais cedo que o sexo masculino ( $13,3 \pm 0,8$  anos vs  $14,2 \pm 0,7$  anos de duração de DM). Embora este resultado não seja estatisticamente significativo, outros estudos mostraram o mesmo, apontando para um risco e uma velocidade maiores no desenvolvimento de RD no sexo feminino, eventualmente explicada por diferenças na diferente arquitetura vascular da retina<sup>22</sup> ou apresentarem um controlo glicémico insatisfatório, principalmente após a puberdade.

Após 10 anos de RD, 8 diabéticos (16,5%) apresentavam uma MAVC inferior a 20/20, à semelhança dos 13% obtidos num estudo de 25 anos.<sup>23</sup> Num período equivalente, 24,5% da amostra progrediu até ao estadio de RDP, resultado semelhante aos 35% em 18 anos de seguimento de outro estudo.<sup>24</sup> Estes dados corroboram o facto de a MAVC não ser um bom indicador da gravidade da RD, sendo por isso, fundamental um controlo oftalmológico regular, mesmo na ausência de queixas visuais dos doentes.

Em relação ao controlo glicémico da amostra, apenas 8,3% apresentavam valores de HbA1c dentro da meta terapêutica e 57,1% valores superiores a 8%. Estes valores são preocupantes uma vez que é aceite que, quer o início quer a progressão da RD podem ser atrasados com um controlo glicémico ótimo, conseguido através de um tratamento adequado.<sup>16</sup> Nos grupos que desenvolveram *endpoints* manteve-se esta tendência, em concordância com o descrito na literatura<sup>16,21,25-27</sup>, considerando que 70% de cada um destes grupos era composto por diabéticos com controlo glicémico insatisfatório.

De acordo com alguns artigos publicados, doentes com idades inferiores a 6 anos no início da DM apresentam proteção contra a RD.<sup>28</sup> Alguns estudos estendem essa proteção a outras complicações da DM, como a nefropatia<sup>24</sup> e outros consideram que os anos de DM anteriores à puberdade têm um efeito neutro<sup>25</sup> na progressão da RD. Neste estudo verificou-se que 60% do grupo com idades entre os 13 e 18 anos no início da DM teve agravamento da RD *versus* os 41,9% do grupo com 0-4 anos.

Na 2ª parte do estudo, apesar do seguimento médio de 15,6±0,8 anos após o início da RD, cerca de metade (49,4%) dos doentes não agravaram o nível da sua RD, o que vai de encontro a outro estudo, embora neste a percentagem de doentes que não progrediram seja superior (86%).<sup>29</sup>

O sexo masculino foi associado a um maior risco de agravamento da RD (valor- $p < 0,001$ ), o que é consistente com estudos anteriores.<sup>17,29</sup>

Outros fatores de risco para a progressão da RD foram: a idade de início da DM superior a 6 anos (particularmente entre os 13-18 anos) e, apesar de a diferença não ser estatisticamente significativa, o perfil glicémico fora da meta terapêutica. Do grupo na meta terapêutica, apenas 28,6% agravou comparativamente a mais de metade nos outros dois grupos de controlo glicémico (controlo razoável e insatisfatório). Estes resultados são apoiados por outros estudos que defendem que um controlo glicémico intensivo está associado a uma redução significativa da progressão.<sup>30,31</sup> Neste estudo, provavelmente por impossibilidade de recolher informação sobre o perfil glicémico de todos os doentes nos 4 momentos de consulta, não foi possível relacionar o valor de HbA1c com a progressão da RD, embora seja possível associar formas mais graves da RD com o controlo glicémico insatisfatório.



No que diz respeito ao desenvolvimento dos *endpoints*, 42,4% desenvolveu EM, num tempo médio, após o início de RD, de  $4,9 \pm 3,8$  anos e 28,2% RDP em  $7,3 \pm 4,3$  anos. O tempo médio de duração de DM foi semelhante nos 2 grupos. Estes resultados são conflituosos na bibliografia encontrada que aponta para uma percentagem menor a desenvolver EM (entre 17% e 26% em 25 a 14 anos, respetivamente)<sup>17,26</sup> e para uma percentagem maior a desenvolver RDP (37%)<sup>17</sup>.

No grupo com EM, o sexo foi considerado um fator de risco no agravamento da RD (valor- $p=0,023$ ), o que consideramos ser um dado interessante, uma vez que outros estudos apontam apenas o controlo glicémico e a longa duração de DM como fatores de risco.<sup>32</sup>

Para o grupo com RDP, tornou-se evidente como fator de risco para o agravamento da RD: o controlo glicémico<sup>29</sup> (valor- $p=0,003$ ), nomeadamente diabéticos com  $HbA1c > 8\%$ . Na literatura são indicados outros fatores de risco, nomeadamente, uma longa duração de DM e o sexo masculino.<sup>17,25</sup>

Trata-se do estudo realizado em Portugal com a maior amostra de diabéticos tipo 1, em que é avaliada a incidência, prevalência e progressão da RD durante um seguimento médio de  $24,13 \pm 7,65$  anos. Assim, o longo tempo de seguimento do estudo, com observação oftalmológica completa e documentação imagiológica adequada, é um dos pontos mais fortes deste estudo, bem como o facto da população inicial ser composta por crianças e jovens diabéticos tipo 1, que não apresentavam no início, na sua maioria, qualquer lesão de RD. Este último ponto, permitiu a pesquisa de fatores de risco e a análise do desenvolvimento de RD em diabéticos com comorbilidades mínimas.

No entanto, o estudo apresenta algumas limitações: o facto de ter sido uma análise retrospectiva, ter como base consultas de vários anos, que não respeitaram um protocolo rigoroso e a realização das fundoscopias e retinografias por diferentes operadores. É também

uma importante limitação o número significativo de *drop-outs* desde 1984 e 2015. É importante referir que na consulta do início da RD existem alguns doentes com nível 10. Esta situação advém do facto de só ter sido analisado um olho de todos os diabéticos, segundo critérios de maior gravidade, e por vezes, o olho pior não era o que tinha inicialmente lesões de RD.

## Conclusão

Com o número crescente de crianças e adolescentes com DM tipo 1 previsto, estudos populacionais com tempo de seguimento longo tornam-se essenciais para compreender melhor a incidência das complicações, cuidados de saúde necessários e custos associados numa fase posterior.

Durante um período de 25 anos, 87,4% dos diabéticos desenvolveram RD e aos 4 anos de RD, 50% apresentava EM e 25% RDP, complicações graves desta patologia, que são as principais causas de diminuição da MAVC nestes doentes.

Neste estudo, o sexo masculino foi associado a maior risco de agravamento da RD e, na subpopulação que desenvolveu RDP, HbA1c>8% foi o fator de risco encontrado.

Os resultados evidenciam que a prevalência de RD permanece significativa nos diabéticos tipo 1 e reforçam a necessidade de diagnóstico precoce, de modo a intensificar o tratamento e melhorar o perfil glicémico para prevenir ou, pelo menos, atrasar o desenvolvimento e progressão de complicações oftalmológicas.

## **Agradecimentos**

Agradeço aos meus pais, à minha irmã, restante família e ao Bruno por todo o apoio ao longo deste ano de dedicação à realização desta Tese de Mestrado.

À Professora Doutora Conceição Lobo por me ter motivado ao longo deste projeto, por todos os sábios conselhos, dedicação e orientação em todas as fases deste trabalho.

Ao Professor Doutor João Figueira pela disponibilidade, incentivo e supervisão.

Ao Laboratório de Bioestatística e Informática Médica e, em particular, à Professora Doutora Bárbara Oliveiros por toda a colaboração, interesse e sugestões.

Ao Professor Doutor Cunha-Vaz pela oportunidade única de realizar este estudo e a toda a equipa da AIBILI pela constante simpatia e disponibilidade.

## Referências bibliográfica

1. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, et al. Diabetes in Europe: An update. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):206-217. doi:10.1016/j.diabres.2013.11.007.
2. Duarte RS. Epidemiologia ; Conceito e Diagnóstico de Diabetes. *Acta Med Port.* 1989;Supl. 1:1-4.
3. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):137-149. doi:10.1016/j.diabres.2013.11.002.
4. Aguiree F, Brown A, Cho N, Dahlquist G. *IDF Diabetes Atlas.*; 2013. doi:10.1016/j.diabres.2009.10.007.
5. Diabetes: Factos e Números 2014 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. *Factos E Números 2014.*; 2014.
6. Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015;6(3):489-499. doi:10.4239/wjd.v6.i3.489.
7. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach a. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond).* 2004;18(10):963-983. doi:10.1038/sj.eye.6701476.
8. Goldber, M.F., Jampol LM. Knowledge of diabetic retinopathy before 18 years after the Airlie House Symposium on Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol* 94. 1987:741-746.
9. Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy.. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981;21(1):1-226.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs—An Extension of the Modified Airlie House Classification: ETDRS Report Number 10. *Ophthalmology.* 98(Supplement 5):786-806.
11. Romero-Aroca P. Current status in diabetic macular edema treatments. *World J Diabetes.* 2013;4(5):165-169. doi:10.4239/wjd.v4.i5.165.
12. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Fernandez-Ballart J, et al. Ten-year incidence of diabetic retinopathy and macular edema. Risk factors in a sample of people with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(1):126-132. doi:10.1016/j.diabres.2011.07.004.
13. Hanas R, John WG. 2013 update on the worldwide standardization of the hemoglobin A 1c measurement. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(5):1041-1042. doi:10.1515/cclm-2013-0161.

14. Simões MJ, Lobo C, Egas C, et al. Genetic Variants in ICAM1, PPARGC1A and MTHFR Are Potentially Associated with Different Phenotypes of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmologica*. 2014;232(3):156-162. doi:10.1159/000365229.
15. Nordwall M, Bojestig M, Arnqvist HJ, Ludvigsson J, Linköping Diabetes Complications Study. Declining incidence of severe retinopathy and persisting decrease of nephropathy in an unselected population of Type 1 diabetes-the Linköping Diabetes Complications Study. *Diabetologia*. 2004;47(7):1266-1272. doi:10.1007/s00125-004-1431-6.
16. DCCT Research Group. The effect of Intensive Treatment of Diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-186.
17. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII. The Twenty-Five-Year Progression Of Retinopathy in Persons with Type 1 Diabetes. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1859-1868. doi:10.1016/j.ophtha.2008.08.023.The.
18. Broe R, Rasmussen ML, Frydkjaer-Olsen U, et al. The 16-year incidence, progression and regression of diabetic retinopathy in a young population-based Danish cohort with type 1 diabetes mellitus: The Danish cohort of pediatric diabetes 1987 (DCPD1987). *Acta Diabetol*. 2014;51(3):413-420. doi:10.1007/s00592-013-0527-1.
19. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):520-526. doi:10.1001/archopht.1984.01040030398010.
20. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. 1989;102(4):527-532.
21. Skriverhaug T, Fosmark DS, Stene LC, et al. Low cumulative incidence of proliferative retinopathy in childhood-onset type 1 diabetes: A 24-year follow-up study. *Diabetologia*. 2006;49:2281-2290. doi:10.1007/s00125-006-0364-7.
22. Benitez-Aguirre P, Craig ME, Cass HG, et al. Sex Differences in Retinal Microvasculature Through Puberty In Type 1 Diabetes: Are Girls at Greater Risk of Diabetic Microvascular Complications? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;56(1):571-577. doi:10.1167/iovs.14-15147.
23. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BEK. The 25-Year Incidence of Visual Impairment in Type 1 Diabetes Mellitus: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 2010;117(1):63-70. doi:10.1016/j.ophtha.2009.06.051.
24. Hannula V, Hautala N, Sintonen H, Falck A. Health-related quality of life--using the 15D instrument--of young adults with type 1 diabetes since childhood. Population-based Oulu cohort study of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(3):205-

208. doi:10.1111/aos.12122.
25. Porta M, Sjoelie a. K, Chaturvedi N, et al. Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2001;44:2203-2209. doi:10.1007/s001250100030.
  26. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII. The Twenty-Five-Year Incidence of Macular Edema in Persons with Type 1 Diabetes. *Ophthalmology*. 2009;116(3):497-503. doi:10.1016/j.ophtha.2008.10.016.The.
  27. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy IV: Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1464-1474.
  28. Hammes HP, Kerner W, Hofer S, Kordonouri O, Raile K, Holl RW. Diabetic retinopathy in type 1 diabetes - A contemporary analysis of 8,784 patients. *Diabetologia*. 2011;54(8):1977-1984. doi:10.1007/s00125-011-2198-1.
  29. Klein R, Klein BEK, Moss SE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1801-1815.
  30. The DCCT/EDIC Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643-2653. doi:10.1056/NEJMoa1005372.
  31. The DCCT/EDIC Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four year after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000;342(6):381-389.
  32. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XI: The incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1989;96(10):1501-1510.