

Universidade de Lisboa

Faculdade de Medicina de Lisboa



**Estudo da Prevalência da Retinopatia Diabética e dos
Factores de Risco Associados, numa População de
Diabéticos Tipo 2 seguidos numa Unidade de Cuidados de
Saúde Primários no Distrito de Lisboa**

Ana Teresa Nunes Segalás

Mestrado em Doenças Metabólicas e Comportamento
Alimentar

2011

A impressão desta dissertação foi aprovada pela Comissão Coordenadora do Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 20 de Setembro de 2011.

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina de Lisboa
Instituto de Formação Avançada



**Estudo da Prevalência da Retinopatia Diabética e dos
Factores de Risco Associados, numa População de
Diabéticos Tipo 2 seguidos numa Unidade de Cuidados de
Saúde Primários no Distrito de Lisboa**

Ana Teresa Nunes Segalás

Mestrado em Doenças Metabólicas e Comportamento
Alimentar

Orientador: Professor Doutor António Castanheira-Dinis

Co-orientadora: Professora Doutora Isabel do Carmo

Todas as afirmações efectuadas no presente documento são da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina de Lisboa pelos conteúdos nele apresentados.

*O começo de todas as ciências é o espanto
das coisas serem o que são.*

(Aristóteles)

À memória de Daniel Martins

Aos meus pais e marido

*Uma fonte de constante inspiração de
espírito de superação...*

Agradecimentos

Este trabalho foi possível graças à colaboração de um grupo de pessoas que partilharam comigo a sua experiência em variados campos do saber.

Agradeço ao **Professor Doutor António Castanheira-Dinis**, Professor de Oftalmologia da Faculdade de Medicina de Lisboa, ter aceite o convite para ser orientador neste estudo, ensinando-me os fundamentos para a realização da investigação com grande rigor científico e, sobretudo a amizade, disponibilidade e motivação prestadas sempre que o necessitei.

À **Professora Doutora Isabel do Carmo**, por me ter dado os conhecimentos e a motivação inicial para a realização deste trabalho.

À **Dra. Rosa Gallego**, Directora Clínica do Centro de Saúde de Vila Franca de Xira, uma amiga enormemente querida, que para mim tem sido um exemplo de inteligência, simpatia, generosidade e criatividade.

À **Dra. Ana Patrícia Silva**, por toda a sua incansável ajuda, na orientação e realização dos cálculos estatísticos e trabalho gráfico.

À **Direcção da Unidade de Saúde de Vila Franca de Xira, Dra.Emília Alves**, pelo acolhimento e oportunidade de levar a cabo a colheita de dados, que permitiu a realização deste estudo epidemiológico.

Siglas

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DM: Diabetes Mellitus

DRS: Diabetic Retinopathy Study

DRVS: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study

EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications trial

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

Hb A1C: hemoglobina A1C

HDL: high density lipoprotein

HTA: Hipertensão Arterial

IMC: índice de massa corporal

IRMA: anomalias microvasculares intrarretinianas

LDL: low density lipoprotein

NVD: Neovascularização do disco óptico

NVE: Neovascularização em qualquer parte da retina

OMS: Organização Mundial da Saúde

PAD: Pressão Arterial Diastólica

PAS: Pressão Arterial Sistólica

RD: Retinopatia Diabética

RDNP: Retinopatia Diabética Não Proliferativa

RDP: Retinopatia Diabética Proliferativa

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

VEGF: factor de crescimento vasoendotelial

WESDR: Wisconsin Epidemiologic Study of Retinopathy

ÍNDICE

Resumo	9
Abstract	11
I-Introdução	13
II-Objectivos do estudo	48
III-Materiais e Métodos	49
IV-Resultados	54
V-Discussão	85
VI-Conclusões	91
VII-Biliografia	94
Anexos	119

Resumo

A Retinopatia Diabética (RD) é a principal causa de cegueira dos adultos em idade activa nos países desenvolvidos¹⁻⁴.

Em Portugal a prevalência estimada da Retinopatia Diabética, em 2006, foi de 11,4⁶³. Os estudos existentes sobre esta matéria são escassos, tendo este estudo como objectivo realizar uma revisão sobre os factores de risco da Retinopatia Diabética, assim como da prevalência da mesma numa Unidade de Cuidados de Saúde Primários.

Foi seleccionada aleatoriamente uma amostra de 251 doentes diabéticos Tipo 2 seguidos numa Unidade de Cuidados Primários de Saúde (Vila Franca de Xira) de uma população total de 1.282 indivíduos diabéticos.

Numa primeira fase, procedeu-se à recolha dos dados através da análise dos registos clínicos dos médicos de família. Realizou-se um estudo descritivo dos factores de risco, nomeadamente, controlo glicémico, duração da doença, pressão arterial, entre outros, e determinou-se a prevalência da RD na amostra, cujo valor foi de 14,7%, representando o sexo feminino 64,9% e o sexo masculino 35,1%.

Numa segunda fase, fez-se a análise das associações entre os factores de risco encontrados e a RD, concluindo-se que para esta população os indivíduos com valores mais elevados: de pressão arterial sistólica, glicémia basal, Hb A1C, colesterol total, creatinina, índice de massa corporal pertenciam ao grupo de indivíduos com Retinopatia Diabética, sendo a relação fortemente positiva entre a glicemia basal e a HbA1C e o colesterol total com o LDL.

Finalmente foi criado um modelo de regressão logística simples da probabilidade de um indivíduo vir a ter Retinopatia Diabética, tendo como parâmetros a Hb A1C, a creatinina e a pressão arterial sistólica, uma vez que estas variáveis foram as únicas na nossa amostra que apresentaram um efeito estatisticamente significativo sobre a probabilidade de um indivíduo vir a ter Retinopatia Diabética.

Como conclusão os resultados deste estudo salientam a importância do controlo dos factores de risco associados ao desenvolvimento e progressão da RD, assim como da realização do rastreio da Retinopatia Diabética de todos os pacientes diabéticos, uma vez que existe uma tendência crescente da prevalência da mesma.

Palavras-Chave: Prevalência, Diabetes mellitus; Retinopatia Diabética; Factores de Risco, Epidemiologia.

Abstract

Diabetic Retinopathy (DR) is the main cause of blindness in the working-age adults in the developed countries¹⁻⁴. In Portugal the prevalence of the Diabetic Retinopathy in 2006 was 11,4%⁶³. The existing studies on this matter are scarce, so the aim of the study is to describe the prevalence and risk factors of DR, by doing first a review of them.

A random sample of 251 diabetic type 2 patients was selected from a total population of 1.282 patients in a Primary Care Unit (Vila Franca de Xira).

In the first phase, it was made a data collection through the analysis of clinical registers of general and family practitioners, then the study of the descriptive study of risk factors, namely, glycaemic control, blood pressure control, duration of illness, among others. It was determined the prevalence of the DR in the sample, whose value was of 14,7%, 64.9% female and 35.1% male.

In the second phase, we made the analysis of the associations between the factors of risk and the DR. We concluded that for this population the individuals with higher values of systolic blood pressure, basal glycaemic, HbA1C, total cholesterol, creatinina, body mass index belonged to the group of the individuals with Diabetic Retinopathy, being the relation between the basal glycaemic and the HbA1C and the total cholesterol with LDL strongly positive.

Finally a model of simple logistic regression of the ratio of possibilities of an individual to get DR was created based on the following parameters: Hb A1C, creatinina and the systolic blood pressure, considering that these variables were the only ones in our sample that had a statistical significant effect on the probability of an individual to get Diabetic Retinopathy.

The results of this essay highlight the importance of controlling the risk factors associated to the development and progression of the DR, as well as of the screening of all the diabetic patients for DR, as there is an increasing tendency of the prevalence of DR.

Keywords: Prevalence, Diabetes mellitus; Diabetic Retinopathy; Risk factors, Epidemiology.

I- INTRODUÇÃO

A Retinopatia Diabética (RD) é a primeira causa de cegueira na idade activa nos países desenvolvidos ¹⁻⁴. Embora a detecção precoce, assim como o tratamento por laser tenham sido demonstrados eficazes na prevenção da perda de visão^{5,6}, muitos dos doentes diabéticos não são tratados oportunamente, pela inexistência ou impossibilidade de desenvolver adequadamente os programas de rastreio propostos em cada país ⁷⁻⁸.

E, sabe-se que cerca de 75% da cegueira devido à Retinopatia Diabética é passível de ser prevenida através da instituição de programas eficazes de rastreio dos doentes diabéticos de alto risco, tendo estes prioridade no tratamento ⁹⁻¹¹.

A Diabetes Mellitus (DM) caracteriza-se por um vasto espectro de alterações metabólicas caracterizado por um elemento comum, a hiperglicémia, que resulta de alterações na secreção da insulina, de alterações na acção de insulina, ou de ambas, associando-se a lesões vasculares a longo prazo e à disfunção e insuficiência de vários órgãos, em particular os olhos, os rins, os nervos, o coração e os vasos sanguíneos¹².

Entre as complicações a longo prazo da Diabetes, encontram-se a retinopatia, com potencial perda da visão, a nefropatia e a neuropatia periférica. Os doentes diabéticos têm maior incidência de doença cardiovascular aterosclerótica, arteriopatia periférica, doença vascular periférica e doença vascular cerebral. Com frequência observa-se hipertensão arterial e alterações no metabolismo das lipoproteínas nos indivíduos com diabetes¹².

A grande maioria dos casos de Diabetes recai sobre duas grandes categorias etiopatogénicas. Na primeira, a Diabetes Tipo 1, a causa consiste num défice absoluto de secreção de insulina. Na segunda, a Diabetes Tipo 2, muito mais prevalente, a causa reside numa combinação de resistência à acção da insulina com uma desadequada resposta compensadora de insulina. Nesta última categoria poderá estar presente um grau de hiperglicémia “silente”, antes da detecção da Diabetes, suficiente para provocar alterações patológicas e funcionais nos vários órgãos alvo¹².

O conhecimento do valor da prevalência e incidência da Diabetes é imprescindível para a elaboração de qualquer estudo epidemiológico das complicações que esta doença gera, nomeadamente da Retinopatia Diabética.

No entanto, os valores da prevalência da Diabetes Tipo 2 são menos precisos que os da Diabetes Tipo 1, devido às características clínicas da doença, cujo início e controlo é mais susceptível de não ser detectado. As diferenças de dados entre países, inclusive entre regiões de um mesmo país são notórias¹³. De qualquer modo, parece ser evidente que ambos os índices epidemiológicos encontram-se em fase de crescimento.

Entre 90% e 95% dos doentes com Diabetes Mellitus são do Tipo 2. Este grupo é formado por um elevado e desproporcionado número de doentes que poderão desenvolver RD, mesmo sabendo-se que a diabetes Tipo 1 está associada a complicações oculares mais frequentes e graves^{14,15}.

Estima-se que cerca de 19 milhões de americanos com idade igual e superior a 20 anos têm Diabetes e que cerca de 1/3 não o sabem¹⁶.

Nos Estados Unidos estima-se que 3 em 5 pessoas com Diabetes têm uma ou mais complicações associadas à Diabetes¹⁷.

O aumento da frequência da Diabetes Tipo 2 na idade pediátrica é constatado em vários países¹⁸⁻²³, tendo relação com o crescimento paralelo da incidência da obesidade infantil²⁴. Esta observação permite-nos prever o aumento do número de doentes diabéticos, assim como os gastos em saúde aliados à diabetes e suas complicações.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, actualmente, mais de 135 milhões¹¹ de pessoas tenham Diabetes e este número está em ascensão. Espera-se que até 2025 haja um aumento de 40% nos países desenvolvidos e de 170% nos países subdesenvolvidos, perfazendo um total 300 milhões de diabéticos até à mencionada data⁴.

As constantes mudanças no estilo de vida são consideradas factores responsáveis por estas alterações epidemiológicas, nomeadamente o sedentarismo, a obesidade, assim como os hábitos tabágicos que, no conjunto, estão implicados na génese e, conseqüentemente, na progressão da doença.

Apesar do enorme interesse deste tipo de investigações, surpreende à primeira vista a escassez das mesmas, que poderá derivar, de acordo com Paul Zimmet^{25,13}, na existência de inúmeras definições sobre a Diabetes e/ou das diferenças nos Sistemas de Saúde Pública nos vários países, nomeadamente no caso da Europa, os estudos parecem ser mais factíveis nos países nórdicos, onde existe um sistema de Saúde Pública mais centralizado e com populações menos móveis. Refere ainda que a origem e características

das amostras submetidas aos estudos, na maior parte dos estudos publicados, deriva de amostras com origem hospitalar e, por conseguinte, não representativas da população geral. Se a área estudada é rural ou urbana pode também representar um factor de variação muito considerável²⁶.

Por outro lado, a qualidade do controlo do doente diabético é particularmente sensível às condições económicas de uma determinada área, segundo se depreende da literatura existente.

A OMS, através do programa EURODIAB²⁷, e a Federação Internacional da Diabetes para a Europa, através da Declaração de Saint Vincent²⁸, destacaram a necessidade e a urgência em actualizar os conhecimentos epidemiológicos sobre a Diabetes e suas complicações nos países europeus.

A Retinopatia Diabética é uma complicação microvascular da Diabetes que resulta inicialmente da alteração da permeabilidade dos capilares e da barreira hemato-retiniana, conduzindo a fenómenos inflamatórios e isquémicos como resposta à agressão, surgindo conseqüentemente vários graus de RD.

A história natural da RD tem sido analisada em grandes estudos multicêntricos, nomeadamente: o "*Diabetes Control and Complications Trial*"²⁹ (DCCT), "*Diabetes Control and Complications Trial Research Group*"³⁰, "*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications trial*"³¹⁻³⁴ (EDIC) (follow-up do estudo epidemiológico DCCT), "*Diabetic Retinopathy Study*" (DRS)^{35,36}, "*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)*"³⁷⁻⁴², "*The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS)*"⁴³⁻⁴⁶ e o "*United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*"⁴⁷⁻⁴⁹.

Do ponto de vista molecular, a RD está associada ao aumento da produção do Factor de Crescimento Vasoendotelial (VEGF). A sua produção é induzida pelos radicais livres de oxigénio, que estão aumentados na Diabetes, pela Proteína Kinase C, aumentada pela exposição crónica à hiperglicémia e pelas células do epitélio pigmentar da retina, pericitos e células endoteliais da retina como resposta à hipoxia com aumento da permeabilidade capilar e disrupção da barreira hemato-retiniana¹¹.

Clinicamente, a Retinopatia Diabética é definida pela presença de diversos sinais microvasculares típicos retinianos num indivíduo com Diabetes. A perda de visão surge como consequência do desenvolvimento da maculopatia (edema ou isquémia macular), pela neovascularização da retina (descolamento da retina e hemovítreo) e pela presença de neovascularização da íris (glaucoma neovascular).

Embora a avaliação da acuidade visual seja crucial, pode existir RD grave sem agravamento da função visual, daí a importância da observação da retina periférica na pesquisa de sinais de isquémia⁵⁰.

As primeiras alterações histológicas são caracterizadas pela proliferação endotelial nos capilares e vénulas, pela tumefacção celular e pelos primeiros sinais degenerativos nos vasos mais pequenos do lado arterial da circulação retiniana.

Os microaneurismas e as hemorragias intrarretinianas constituem os primeiros sinais oftalmoscópicos da RD em estágio precoce.

Os microaneurismas são dilatações assimétricas da parede dos capilares, que se encontra enfraquecida e lesada, seguindo-se a perda de pericitos e um aumento localizado da pressão hidrostática⁵¹. Localizam-se predominantemente na camada nuclear interna, isto é, na rede capilar profunda da retina. Ao exame oftalmoscópico apresentam-se como pequenos pontos vermelhos, que mais tarde se podem tornar amarelados devido ao espessamento das suas paredes.

Na angiografia, os microaneurismas são preenchidos pela fluoresceína na fase venosa precoce, sugerindo a sua localização preferencial no lado venoso da circulação. Neste exame os microaneurismas apresentam-se hiperfluorescentes, revelando frequentemente uma alteração associada da barreira hemato-retiniana demonstrada pelo extravasamento de fluoresceína. Mais tarde, contudo, com a oclusão capilar progressiva e fecho dos microaneurismas à circulação, estes deixam de ser demonstrados pela angiografia fluoresceínica, uma vez que a fluoresceína não penetra no seu interior. A contagem do número de microaneurismas é apenas informativo e útil nas fases iniciais da RD⁵⁰, que se localizam, em primeiro lugar, no pólo posterior da retina, envolvendo as células dos pequenos vasos retinianos. A distribuição topográfica das lesões difere claramente da observada nas doenças do sangue, como por exemplo, na Macroglobulinemia, na Drepanocitose e no Mieloma Múltiplo) em que as alterações vasculares se iniciam e predominam na retina periférica, e da Hipertensão essencial que é uma patologia vascular predominante no lado arterial da circulação.

As hemorragias intrarretinianas (IRMA) localizadas de carácter puntiforme são outra lesão precoce característica da RD ao exame

oftalmológico, sendo o resultado da ruptura capilar e dos microaneurismas. Têm também, caracteristicamente, uma localização profunda na retina. Na Diabetes, localizam-se inicialmente no pólo posterior da retina. Quando predominantemente presentes na periferia, deverão ser procuradas outras causas associadas além da Diabetes.

Outro mecanismo patológico que ocorre na RD é a oclusão capilar, que parece constituir um factor determinante no agravamento da retinopatia, além disso, o sangue que circula na retina é desviado destas zonas ocluídas, obrigando ao estabelecimento de curto-circuitos arterio-venosos aparentemente formados a partir da dilatação dos capilares que se tornam preferenciais para o trajecto da massa sanguínea.

Os exsudados duros são outro sinal oftalmoscópico frequente. São verdadeiras acumulações extracelulares de lipoproteínas resultantes da alteração da barreira hemato-retiniana. Clinicamente, estas acumulações de material amarelado, também de localização profunda na retina, variam desde pequenas manchas dispersas e mais ou menos isoladas até zonas extensas confluentes. São sinal de edema macular, recente ou em fase de reabsorção.

Os exsudados moles, também denominados infartos da camada das fibras nervosas e manchas algodinosas, resultam da obstrução de arteríolas de localização terminal. Ao exame oftalmológico surgem como manchas esbranquiçadas, de bordos mal definidos, com localização superficial na retina. A observação de um grande número número de manchas algodinosas, superior a 5 indica frequentemente uma retinopatia em progressão rápida com

elevado risco de desenvolvimento de neovascularização num período de tempo não superior a dois anos.

O Edema Macular Diabético é definido como um espessamento da área macular da retina e está geralmente associado a uma acumulação anormal de fluido nesta área da retina. É também a causa de baixa visão na Diabetes, especialmente pela sua frequência na Diabetes Tipo 2. Por vezes associa-se a este edema ou surge mais tarde uma isquémia mais ou menos extensa da mácula. A Maculopatia Diabética é, portanto, a degeneração macular resultante destes dois processos fundamentais que se desenvolvem concomitantemente na retina, a alteração da barreira hemato-retiniana e a oclusão capilar. Para uma avaliação mais profunda poderão ser realizadas a Angiografia fluoresceínica e a Tomografia Computadorizada Ocular (OCT).

A frequência da maculopatia, como causa de baixa visão, assume uma importância muito grande no quadro de Retinopatia Diabética, principalmente em diabéticos Tipo 2.

Os estádios mais avançados da RD são caracterizados pelo início da neovascularização entre a membrana limitante interna da retina e a face posterior da hialóide à qual eventualmente aderem. Estes novos vasos podem surgir do disco óptico (NVD) ou de qualquer parte da retina (NVE), no entanto, são muito frágeis e propensos a sangrar, podendo produzir hemorragia no vítreo. A sua etiologia é controversa, mas é geralmente aceite que existe subjacente um estado de deficiente oxigenação da retina, assim como a alteração da barreira hemato-retiniana parece também contribuir de uma

maneira decisiva, permitindo a penetração na retina de proteínas vasoformativas.

Com a progressão e agravamento da neovascularização, desenvolve-se tecido fibroso à roda dos neovasos, que juntamente com uma proliferação fibroblástica poderão formar uma membrana epirretiniana, tracção vítreo-retiniana, rasgadura retiniana e descolamento regmatógeno ou tracções da retina.

A presença de neovascularização retiniana denuncia-se, no exame angiográfico, por um derrame intenso de fluoresceína, demonstrando assim a ausência da barreira hemato-retiniana.

A neovascularização surge caracteristicamente em retinas com áreas extensas de oclusão vascular e perfusão muito deficiente, sugerindo uma relação directa entre a isquémia retiniana e a neovascularização. É importante salientar que este estágio é geralmente bilateral.

Existem inúmeras classificações da Retinopatia Diabética. Destaca-se a classificação do ETDRS, que segmentou a RD a partir da análise de 14 retinografias de cada olho, no entanto, com o intuito de melhorar o entendimento entre os oftalmologistas e os médicos dos cuidados primários, foi desenvolvida para a RD uma escala internacional e para o edema macular diabético também se baseia na Regra “4:2:2” do ETDRS⁵². Esta regra caracteriza a RD não proliferativa (RDNP) severa com a presença de hemorragias intrarretinianas extensas (mais de 20) nos 4 quadrantes; anomalias venosas em mais de 2 quadrantes e proeminentes anomalias microvasculares intrarretinianas em mais de 1 quadrante e sem sinais de RD

proliferativa (RDP).

Tabela 1. Escala Internacional segundo o grau de gravidade da Retinopatia Diabética^{52,53}

Nível de gravidade da doença	Evolução	Observação Oftalmológica	Achados oftalmoscópicos após midríase farmacológica
Sem aparente RD	Baixo risco de progressão	Anual ou bianual	Sem anomalias observáveis
RDNP ligeira	Progressão a RDP 5% em 1 ano; 14% em 3 anos ⁸⁹	Anual	Só microaneurismas
RDNP moderada	Progressão a RDP 12-26% em 1 ano; 30-48% em 3 anos ⁸⁹	Cada 3 ou 6 meses	Mais do que só microaneurismas, mas menos que a RDNP severa
RDNP severa	Progressão a RDP 52% em 1 ano; 71% em 3 anos ⁸⁹	Cada 3 ou 6 meses	Qualquer um dos sinais e sem sinais de RDP: -Mais de 20 hemorragias intrarretinianas em cada um dos 4 quadrantes -Anomalias venosas em 2 ou mais quadrantes -IRMAS proeminentes em 1 ou mais quadrantes
RDP	Indicação para Fotocoagulação panretiniana urgente, se as características de alto risco presentes ^{90,91}	Variável	Neovascularização e/ou hemorragia vítrea/pré-retiniana

O Edema Macular Diabético é um importante sinal da doença. É avaliado separadamente dos outros estádios da RD, porque apresenta uma evolução independente. Pode desenvolver em qualquer estágio da RD, tendo indicação para tratamento com LASER⁵³.

Nível de gravidade da doença	Achados oftalmoscópicos após midríase
Edema Macular Diabético aparentemente ausente	Sem aparente espessamento da retina ou exsudados duros no pólo posterior
Edema Macular Diabético aparentemente presente	Algum espessamento aparente ou exsudados duros no pólo posterior
Se presente o Edema Macular Diabético:	
Edema Macular Diabético presente	EMD ligeiro: algum espessamento da retina ou exsudados duros no pólo posterior, mas distantes do centro da mácula
EMD moderado	Espessamento da retina ou exsudados duros perto do centro da mácula, mas sem envolvimento do centro
EMD severo	Espessamento da retina ou exsudados duros envolvendo o centro da mácula.

Tabela 2. Escala Internacional de gravidade clínica do Edema Macular Diabético^{53,54}

Sabe-se que o rastreio e o tratamento da Retinopatia Diabética têm uma relação custo-benefício claramente estabelecida⁵⁵.

Do ponto de vista de Saúde Pública o rastreio da RD é uma das intervenções em saúde com melhor índice de custo-efectividade^{55,56}.

Deste modo é possível iniciar precocemente o tratamento da RD, antes que surjam lesões irreversíveis da estrutura morfológica da retina, ou que obriguem a estratégias terapêuticas mais agressivas, repetidas e onerosas⁵⁷.

Segundo a Classificação Internacional para a RD, o rastreio e a monitorização deverão ser sistematicamente realizados com a seguinte frequência:

Classificação da RD	Frequência do Rastreio e Monitorização
Sem retinopatia aparente	Avaliação anual
RDNP ligeira	Avaliação aos 6 meses ou antes se: adolescente, HTA, HbA1C superior ou igual a 10%, Insuficiência Renal
RDNP moderada	Avaliação em Consulta de Diabetes Ocular num período desejável de 6 meses
RDNP grave	Avaliação em Consulta de Diabetes Ocular num período desejável de 3 meses
RDP	Avaliação em Consulta de Diabetes Ocular num período desejável que varia entre 2 semanas e 1 ou 2 meses, segundo gravidade
EMD	Avaliação em Consulta de Diabetes Ocular num período desejável de 4 meses se ligeiro ou de 2 meses se moderado ou grave.

Tabela 3. Gradação da gravidade da RD/Urgência da Referenciação para tratamento⁵⁶

Em suma, os doentes diabéticos Tipo 1 deverão fazer o seu primeiro controlo de 3 a 5 anos após o diagnóstico da diabetes⁵⁸ e os doentes Tipo 2, no momento do diagnóstico. Cerca de 30% dos doentes com diabetes Tipo 2 terão alguma manifestação de RD no exame oftalmológico no momento do diagnóstico^{59,69}.

Em relação às doentes diabéticas que pretendam engravidar, deverão fazer a primeira avaliação antes da concepção ou o mais cedo possível, no primeiro trimestre da gravidez, sendo as reavaliações entre os 3º e o 6º mês, se não for detectada RD (ou se for ligeira), ou entre 1º e 3º mês, se for detectada RDNP moderada⁶⁰.

Ainda no âmbito da prevenção e tratamento de primeira linha da RD devemos dar especial relevo aos factores de risco sistémicos analisados em numerosos estudos retrospectivos e prospectivos.

No estudo “Angeles Latino Eye Study” e no “ Proyecto VER”^{61,62}, cerca de 18% dos participantes com diabetes com mais de 15 anos de duração desenvolveu Retinopatia Diabética proliferativa. Em relação aos doentes diabéticos Tipo 2 que sabiam que eram diabéticos há menos de 5 anos, 40% dos doentes que estavam a fazer insulina e 24% que faziam tratamento com anti-diabéticos orais tinham RD. Estes índices aumentam para 84% e 53%, respectivamente, quando a duração da diabetes é documentada durante um período de 19 anos.

A Retinopatia Diabética Proliferativa desenvolve-se em 2% dos doentes com diagnóstico de diabetes Tipo 2 há menos de 5 anos e, em 25% dos doentes diabéticos há 25 anos ou mais⁶³.

Estas percentagens estão baseadas em dados da década de 1980, antes de haver um acompanhamento mais próximo e de maior controlo glicémico, podendo actualmente ter melhorado. A hiperglicémia mantida no tempo é, portanto, o principal factor de risco modificável associado ao

desenvolvimento e progressão da Retinopatia Diabética, encontrando-se esta associação em vários ensaios clínicos e estudos epidemiológicos⁶⁴⁻⁷⁰.

Segundo a literatura, uma vez estabelecida a Retinopatia Diabética, a duração da diabetes parece tornar-se num factor de menor importância em relação ao controlo da hiperglicemia na progressão da retinopatia nos diferentes estádios de evolução^{71,72,73}. Nesta fase, um intenso controlo da hipertensão arterial, habitual nestes doentes, tem demonstrado que atrasa a progressão da retinopatia⁷⁴⁻⁷⁵, assim como o controlo dos elevados níveis de lípidos séricos⁷⁶⁻⁷⁸.

Há menos consenso entre os estudos sobre a importância de outros factores como a idade, o tipo de diabetes, factores de coagulação, doença renal, sedentarismo e uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina^{79,80}.

Muitos destes factores estão associados ao aumento da morbimortalidade cardiovascular e outras complicações da Diabetes, daí a importância do seu seguimento e controlo.

A duração da diabetes é um importante factor de risco associado ao desenvolvimento e progressão da Retinopatia Diabética (RD). Após 5 anos do diagnóstico de diabetes, aproximadamente 25% dos diabéticos Tipo 1 têm Retinopatia. Após 10 anos, quase 60% têm retinopatia, e depois de 15 anos de evolução da doença, 80% têm retinopatia⁶³.

Segue-se uma análise detalhada sobre os factores de risco mencionados para o desenvolvimento e progressão da RD.

- Tempo de duração da Diabetes

O tempo de duração da Diabetes é sem dúvida uma das variáveis mais importantes no desenvolvimento da RD e, uma das melhores estudadas.

A prevalência da RD está intimamente ligada à duração da diabetes. Segundo Klein R^{11,59}.

.-Diabetes Tipo 1: a prevalência é de 2% após 2 anos de evolução.

.-Diabetes Tipo 2: a prevalência é de 98% após 15 ou mais anos de evolução.

A gravidade da doença⁸¹ segue o mesmo padrão:

.- 0% de RD proliferativa em menos de 5 anos de evolução;

.- 4% de RD proliferativa entre 9 a 10 anos de evolução;

.- 26% entre 15 a 16 anos de evolução;

.- 56% em pessoas com mais de 20 anos de evolução.

A diminuição observada nos estudos de prevalência de RDP a partir de 35 anos de duração da Diabetes interpreta-se como sendo elevada a mortalidade neste grupo de doentes.

Para uma duração de 2 anos de evolução de Diabetes, os doentes com Diabetes Tipo 2 apresentam uma prevalência mais alta (23% insulino-dependentes/ 20% não insulino-dependentes) que o Tipo 1, esta situação explica-se, em parte, pela dificuldade em identificar o início exacto da diabetes Tipo 2, ou pela susceptibilidade da retina à Diabetes segundo a idade⁸¹.

Sob o ponto de vista do Edema Macular Diabético, a sua prevalência foi igualmente demonstrada como sendo dependente do tempo de duração da diabetes, segundo os estudos do grupo de WESDR. De acordo com este estudo, a prevalência da RD foi de 8% após 3 anos de evolução, 25% aos 5 anos, 60% aos 10 anos e de 80% aos 15 anos. A incidência de RD também aumentou com a duração da diabetes⁸¹.

A RD não se manifesta em diabéticos Tipo 1 com menos de 5 anos de evolução. Para o mesmo período de evolução, os diabéticos Tipo 2 apresentam edema macular com mais frequência. Para o mesmo grau de edema, a acuidade visual, apresenta-se pior nos diabéticos Tipo 2, que nos Tipo 1.

- Idade

A idade no momento do diagnóstico da Diabetes Tipo 2 parece ser um factor de risco, que aumenta conforme se avança na idade. Isto parece ocorrer, tanto no grau de gravidade da retinopatia^{82,83,84}, como no Edema Macular dos diabéticos Tipo 2⁸⁵.

- Sexo

Klein *and col.* no seu estudo de WESDR encontraram a possibilidade da RD ser 1,5 vezes superior nos homens que nas mulheres no grupo dos diabéticos Tipo 1. Sendo indiferente o sexo no grupo dos diabéticos Tipo 2.

Nielsen *and col.*⁸⁶ no entanto, constataram uma repercussão funcional mais marcada nas mulheres do que nos homens.

Orchard *and col.* do grupo de Pittsburgh⁸⁴ constataram que as mulheres tinham maior prevalência em curtos períodos de evolução e os homens em períodos superiores a 25 anos de evolução. Todos estes doentes eram insulino-dependentes.

- Tipo de Diabetes

Em geral, a Diabetes Tipo 1 aparece como factor de risco para a RD na literatura revista.

Existem muitos estudos onde não se considera a variável tratamento com insulina de forma independente à variável tipo de Diabetes, pelo que frequentemente se confundem. Esta característica, é particularmente importante se se tiver em conta a opinião de alguns autores, ou seja, o tratamento com insulina é considerado factor de risco, mais do que o tipo de diabetes.

- Controlo metabólico

Nos últimos anos, têm-se desenvolvido métodos de auto-controlo da glicémia, assim como técnicas de tratamento intensivo com insulina, de modo a alcançar níveis de glicémia óptimos e constantes ao longo de todo o dia com o objectivo de atrasar, prevenir e regredir algumas complicações da Diabetes.

Os estudos iniciais elaborados para determinar se o tratamento com insulina de modo intensivo reduzia ou não a mortalidade relacionada com as complicações não mostraram resultados estatisticamente significativos, em relação à nefropatia, neuropatia e retinopatia num período entre 8 meses e 4 anos⁸⁷⁻⁹⁰.

Somente a partir da publicação do DCCT⁹¹⁻⁹⁵, (*Diabetes Control and Complications Trial*), realizado por 29 centros nos Estados Unidos e Canadá coordenados pelo *National Institute of Diabetes*, pôde-se confirmar que o tratamento intensivo e o controlo metabólico representam um papel fundamental na evolução das complicações da diabetes.

Este estudo randomizado incluiu 1441 doentes diabéticos Tipo 1 de idades entre 13 e 39 anos, distribuídos da seguinte forma:

- 1- Grupo de intervenção primária: 726 doentes tratados com insulina num período compreendido entre 1 a 5 anos. Sem retinopatia.
- 2- Grupo de intervenção secundária: 715 doentes tratados com insulina durante um período de 1 a 15 anos. Retinopatia Leve.

Observou-se que um tratamento intensivo com insulina reduziu o risco de desenvolvimento de RD de 76% (intervalo de confiança de 62 a 85%) comparado com um tratamento convencional durante um período de seguimento de 6,5 anos. No grupo de intervenção secundária, um tratamento de insulina de forma mais intensa reduziu a progressão da RD em 54% (intervalo de confiança de 39 a 66%) e o desenvolvimento de RDNP e RDP de 47%. Ao longo de todo o estudo foi possível observar uma marcada diferença entre a incidência acumulada e a progressão da RD. Os resultados do estudo

do DCCT sugerem que as vantagens do tratamento com insulina superam as desvantagens. No entanto, há que ter em conta que o grupo de estudo faz referência a Diabéticos Tipo 1 e que a generalização de conclusões a diabéticos Tipo 2 ou sem tratamento de insulina deve ser muito cautelosa.

Outros estudos epidemiológicos, como o do grupo de Pittsburgh⁹⁶, confirmaram que os grupos de doentes diabéticos tratados com insulina sem complicações ao fim de 25 anos de evolução, caracterizavam-se por um melhor perfil lipídico, controlo da pressão arterial e níveis de Hb A1C mais baixos.

Por outro lado, o edema macular diabético presente em 10% de todos os diabéticos e, em 30% após 20 anos de doença, pode responder favoravelmente ao estrito controlo glicémico, assim como à correcção de anomalias sistémicas associadas^{11,49}.

Estudos como os que foram realizados na Inglaterra pelo UKPDS⁴⁷ puseram em evidência a relação entre o rigoroso controlo glicémico e o risco de complicações nos doentes diabéticos Tipo 2^{47,97}.

- Glicemia

O grupo do WESDR⁹⁸ encontrou uma relação significativa entre a incidência da maculopatia diabética em 4 anos e a glicemia.

SÁNCHEZ *and col.*⁹⁹, encontraram uma prevalência de 11,2% de RD, enquanto a glicemia foi inferior a 150mg/dl e de 23,4%, quando foi superior a 300mg/dl.

No estudo de BONTEMPELLI¹⁰⁰, referente aos doentes insulino-dependentes, encontrou-se uma prevalência de RD de 33,3% nos doentes com glicemias inferiores a 120mg/dl e de 40,9% quando as glicemias foram superiores a 240mg/dl.

FAKUDA¹⁰¹ refere que existe uma taxa de prevalência de RD de 30,1% em doentes com glicemias controladas e 55% em doentes com glicemias descontroladas. Por outro lado, segundo este estudo, os episódios de hipoglicemia são nefastos a longo prazo. Ainda que este conceito deva ser confirmado, recomenda-se que a normalização da glicemia não seja demasiado rápida num diabético que já apresente RDNP.

Os dados proporcionados pelo DCCT indicaram que o tratamento intensivo da Diabetes atrasa o início e abranda a progressão da RD inicial, da mesma forma que diminui a evolução para formas mais graves de RD. Por cada diminuição de 10% do valor de Hb A1C (ex: de 9% a 8,1%), existia uma diminuição de risco de progressão da RD de 39%, este efeito pareceu ter uma longa duração (memória metabólica)¹⁰². No entanto, para que este efeito perdure no tempo, o valor da Hb A1C deverá manter-se em valores constantes e ideais durante o máximo de tempo possível¹⁰³.

Embora o controlo glicémico seja recomendado, existe alguma evidência de que um rápido controlo metabólico após um mau controlo de vários anos pode aumentar o risco de progressão da RD no primeiro ano, em alguns doentes. Cerca de 10% dos doentes com diabetes Tipo 1 que apresentavam inicialmente RD no início do DCCT progrediram para estádios mais graves⁹¹, devido ao aumento transitório do número de exsudados algodonosos no exame oftalmoscópico. É importante monitorizar a RD através de consultas

oftalmológicas frequentes, enquanto os doentes estiverem a melhorar o seu controlo glicémico.

O UKPDS^{47,97} estudou a glicemia de 3.867 doentes recém-diagnosticados de diabetes Tipo 2. O tratamento intensivo da glicemia com anti-diabéticos orais e insulina diminuiu o risco de terem complicações microvasculares, mas não o risco de complicações macrovasculares. Neste estudo, houve uma redução da necessidade de tratar com fotocoagulação retiniana o grupo de diabéticos que estava a ser tratado intensamente os seus níveis de glicemia, quando comparado com o grupo de diabéticos, que estava a fazer um tratamento metabólico menos intensivo (risco relativo 0.71; IC de 95%, $p=0.003$).

-Hemoglobina A1C

A maioria dos autores encontrou uma relação positiva entre os níveis de Hb A1C e a gravidade da RD^{104,105}.

* Para KLEIN¹⁰⁶ na Diabetes Tipo 2, a prevalência do edema macular era de 3,5%, quando a Hb A1C estava no percentil 25 e de 9,6% no último (OR= 2,74, $p < 0,05$).

* GOLDSTEIN¹⁰⁷ detectou RD, 2 anos antes em diabéticos tratados com insulina com HbA1C superior a 9%, em comparação com os doentes com HbA1C inferior a 7,5%.

-Tratamento com insulina

Os estudos fazem referência a todos os diabéticos Tipo 1 e a uma parte dos doentes Tipo 2. A Retinopatia Diabética tem uma maior incidência nos doentes tratados com insulina, independentemente do Tipo 1 ou 2.

KOLLARTIS¹⁰⁸ não encontra na série estudada nenhuma RD proliferativa nos doentes sem tratamento com insulina e 20% nos doentes tratados com insulina.

KLEIN¹⁰⁹ verifica que num grupo de diabéticos Tipo 2 apresentavam RD:

- 39% dos diabéticos insulino-dependentes com Diabetes há menos de 4 anos;

- 28,5% dos diabéticos não insulino-dependentes com Diabetes há menos de 4;

- 47% dos diabéticos não insulino-dependentes com diagnóstico de Diabetes entre 5 e 14 anos;

- 60% dos diabéticos insulino-dependentes com diagnóstico de Diabetes entre 5 e 14 anos;

- 84% dos diabéticos insulino-dependentes com diagnóstico de diabetes há mais de 15 anos;

- 57% dos diabéticos não insulino-dependentes com diagnóstico de diabetes há mais de 15 anos;

Para KOLLARTIS¹⁰⁸ a razão desta associação insulina-agravamento da RD é devida a lesões de vasculite imuno-induzidas pela insulina.

No entanto, KLEIN argumenta que o carácter de maior gravidade deve-se sobretudo ao tipo de Diabetes que precisam de insulina, mais do que pela acção da insulina. Reforça a sua afirmação baseada no facto, de nos diabéticos Tipo 1, não encontrar nenhuma relação segundo o tipo de insulina usada, número de injeções por dia e dose aplicada.

LAURITZEN¹¹⁰ constatou agravamento da RD no primeiro ano após colocação da bomba de insulina.

JERNELD^{111,112} encontrou uma prevalência de RD de 56% após 30 anos de evolução da Diabetes nos doentes tratados com insulina, em comparação com os doentes não tratados com insulina, que foi somente de 17%.

- HTA

A HTA é considerada por alguns autores como um factor de risco, por outros, como sendo mais um factor associado à Diabetes.

A HTA exacerba a Retinopatia Diabética pelo aumento de fluxo sanguíneo e pelo dano mecânico (“stretching”) das células vasculares endoteliais conduzindo à libertação de VEGF¹¹³.

Por cada aumento de 10 mmHg na pressão arterial sistólica aumenta o risco de RD ligeira em 10% e de RDP em 15%.¹¹⁴

Para KLEIN, a pressão arterial sistólica e diastólica têm uma relação significativa para a evolução da RD. Neste estudo, os resultados foram estatisticamente significativos unicamente para o grupo de diabéticos Tipo 1⁷⁷.

NELSON *and col*¹¹⁵ encontraram no seu estudo, numa população de índios Pyma (Arizona), uma incidência de RDP significativamente estatística em diabéticos Tipo 2 hipertensos, em comparação àqueles doentes que não o eram.

JANKA *and col*¹¹⁶ asseguram que uma pressão arterial elevada é um dos factores de risco mais importantes para o agravamento da RD pelos diferentes estádios.

O estudo randomizado mais significativo e actual, elaborado para questionar se o controlo da pressão arterial reduz o risco da macro e microangiopatia diabética foi o UKPDS¹¹⁷, onde se estudaram 4.297 doentes diabéticos Tipo 2 durante uma média de 8,4 anos. Neste estudo concluiu-se que um estrito controlo da HTA neste tipo de doentes reduz, de forma considerável, o risco e a severidade da RD, assim como outras complicações vasculares. Observou-se que, após 9 anos de acompanhamento dos doentes diabéticos Tipo 2, houve uma redução do risco de 47%, estatisticamente significativa, de errar 3 ou mais linhas do optótipo do ETDRS no grupo de doentes com maior controlo da hipertensão ($p=0.004$). No entanto, estes benefícios não são mantidos no tempo, se não houver uma manutenção do controlo da pressão arterial sistémica¹¹⁸.

Do mesmo modo, o controlo da pressão arterial tem provavelmente um papel preventivo na Maculopatia Diabética, principal causa de diminuição da função visual nos diabéticos Tipo 2.

O tipo de tratamento da HTA pode influenciar no desenvolvimento da RD. Alguns estudos sugerem que os inibidores da enzima conversora da

angiotensina podem ter um efeito benéfico directo sobre a progressão da nefropatia¹¹⁹ e sobre a RD^{120,121}.

No entanto, segundo o UKPDS¹²², não se observaram diferenças estatísticas no risco ou no grau de severidade da RD no grupo dos doentes tratados com inibidores da enzima conversora da angiotensina (captopril, lisinopril) e no grupo tratado com atenolol (antagonista beta-adrenérgico).

- Nefropatia

As pessoas tratadas com insulina além terem uma proteinúria massiva, apresentam um risco de desenvolver RDP 4 vezes superior que na ausência da mesma¹²³. Esta constatação não é surpreendente, uma vez que a Nefropatia Diabética está associada a distúrbios da função plaquetária, da viscosidade sanguínea e do metabolismo dos lípidos, todos eles factores conhecidos por apresentar um papel na etiopatogénia da RD.

No entanto a nefropatia não parece contribuir para o desenvolvimento da RD inicial¹²⁴.

Estudos cruzados¹²⁵ demonstraram que a microalbuminúria, sinal de estágio precoce de nefropatia, está intimamente ligada ao desenvolvimento da RD. No entanto, o grupo do WESDR não encontrou esta associação de forma significativa¹²⁶. KREMPF¹²⁷ concluiu que a microalbuminúria não é marcador da RD.

- Metabolismo lipídico

- Colesterol total

KLEIN encontrou uma relação positiva nos diabéticos Tipo 1 e Tipo 2 tratados com insulina ($p < 0.005$). Em ambos os grupos, constatou-se uma relação directa entre a taxa de colesterol e os exsudados duros da RD ^{128, 129}.

- HDL

HOWARD WILLIAMS¹³⁰ analisou a repercussão geral em 250 doentes diabéticos não tratados com insulina durante 7 anos e dividi-os em 2 grupos. Um grupo fez uma dieta pobre em polinsaturados e o resultado foi a existência de um eventual efeito protector das HDL.

O grupo de Wisconsin fez um seguimento de 4 anos e não encontrou associação significativa com a severidade da RD.

- Triglicéridos

O estudo DCCT demonstrou que a gravidade da RD estava associada com o aumento dos níveis de triglicéridos e inversamente com o colesterol HDL ¹³¹.

O grupo do EDC e de Pittsburgh⁹⁶ encontrou uma associação significativa durante um estudo de 2 anos, entre a taxa de triglicéridos e a incidência e a progressão de RD.

Os dados publicados pelo ETDRS sugeriram que as taxas elevadas de triglicéridos são um factor de risco na RDP.

- Gravidez e puberdade

Ambos os factores, actualmente, são bem conhecidos como sendo de risco na evolução da RD^{132,133} em pessoas com diabetes Tipo 1.

No WESDR verificou-se que a duração da diabetes depois da menarca (marcador do início do período puberal) estava associada com um aumento do risco de RD em 30%, quando comparados com os doentes com diabetes antes da menarca¹³².

Esta situação é usualmente devida ao aumento de níveis da hormona de crescimento, níveis elevados de cortisol, e outros factores que aumentam na puberdade.

A gravidez¹³⁴ de modo similar também está associada com o agravamento da RD. Por este motivo é necessário um exame oftalmológico com a pupila em midríase farmacológica nos doentes com diabetes Tipo1 antes da puberdade e durante a gravidez¹²⁸.

Segundo B.E.K KLEIN¹³⁵, a gravidez é um factor de progressão e de gravidade da RD. O agravamento do estágio da RD é sobretudo significativo se já previamente existe RD avançada e não quando é muito inicial ou inexistente.

- Outros factores

- Tabaco

KLEIN não demonstra nenhuma relação significativa.

MARSHALL¹³⁶ obteve um resultado significativo unicamente quando há passagem da RD ligeira à RDNP.

- Álcool

Factor pouco estudado¹³⁷:

MOSS *and col*¹³⁸ observaram uma diminuição da frequência da prevalência na forma de RD proliferativa no caso de diabéticos Tipo 1, homens ou mulheres. Os factores que poderiam explicar esta situação seriam: um aumento de HDL, diminuição da agregação plaquetária e diminuição do fibrinogénio.

O estudo de Pittsburgh⁸⁴ encontrou uma relação positiva. O consumo frequente de álcool conduziu a taxas de prevalência de RD mais altas que nos diabéticos não consumidores ($p < 0.05$).

No estudo do UKPDS¹³⁹ encontrou que o consumo de álcool nos homens diabéticos Tipo 2 está relacionado com a gravidade da RD.

- Actividade física e nível ocupacional

São poucos os estudos que concluem sobre a influência da actividade física e o nível ocupacional para o desenvolvimento de RD nos doentes diabéticos Tipo 2.

O estudo de CRUICKHANKS¹²⁵ do grupo de Wisconsin concluiu que os níveis de actividade física podiam associar-se a um menor risco de RDP em mulheres, enquanto nos homens não se demonstrou nenhuma relação.

Os níveis de educação e ocupacional são sem dúvida factores importantes condicionantes do grau de cumprimento do plano alimentar,

realização do tratamento e de controlo da doença que podem influenciar no desenvolvimento de complicações.

- Genética

Identificar o gene ou os genes que contribuem na patogénese da RD tem sido um dos maiores desafios nas últimas décadas, devido à sua grande complexidade, que é mais a favor de uma natureza multifactorial, poligénica e ambiental.

Muitos genes e variantes genéticas têm sido estudadas na literatura mas poucos têm tido resultados consistentes.

Um sinal da influência genética é o aumento da RD grave nas famílias com vários indivíduos diabéticos¹⁴⁰, nos filhos dos indivíduos afectados (apresentam um risco 3 vezes superior)¹⁴¹.

CRUICSHANKS¹²⁶ *and col* realizaram uma tipagem para HLA-A, B, C e D.R. no seu grupo de estudo, mediante modelos de regressão logística e com repetidas medições, concluindo que as pessoas com HLA-DRA 4 que eram negativas para DR3 apresentavam 5 vezes mais probabilidade de ter RDP que os negativos para ambos os genes, depois de ajustar outros potenciais factores de risco (OD=5.43, 95% coeficiente de intervalo 1.04-28.30).

Estes dados sugerem que existem mecanismos imunopatogénicos geneticamente determinados que podem contribuir para o desenvolvimento da RDP.

Apesar das várias limitações dos estudos, têm sido demonstradas associações consistentes que envolvem as variantes dos genes: ALR2

(aldolase reductase), VEGF (factor de crescimento vasoendotelial, promotor da neovascularização retiniana e da rotura da barreira hemato-retiniana) e RAGE (receptor dos produtos finais da glicosilação avançada)¹⁴².

- Factores protectores para a RD

Embora não esteja demonstrado o grau de protecção dos factores protectores, nomeadamente, a alta miopia, atrofia corioretiniana extensa, atrofia óptica, glaucoma crónico simples, retinite pigmentar e oclusão da artéria central da retina no desenvolvimento e progressão da RD, a literatura publicada refere que os factores mencionados estão associados a menor taxas de RD¹⁴³⁻¹⁴⁵.

O tratamento profiláctico com salicilatos foi sugerido por alguns autores e a influência da aspirina na RD foi um dos objectivos de estudo do ETDRS³⁹, tendo-se concluído que a sua utilização nos doentes diabéticos não afectava a progressão da RD para formas proliferativas. Por outro lado, a aspirina não aumentou o risco de hemorragia no vítreo em doentes com RDP. No entanto, no mesmo estudo observou-se um menor risco cardiovascular nos doentes tratados com aspirina, no qual se concluiu que não existem contra-indicações no uso da aspirina em doentes diabéticos, quando seja requerida por causas cardiovasculares ou outras.

Em relação às estratégias de intervenção secundárias/terciárias e tratamento para a RD estão incluídas a fotocoagulação panretiniana, fotocoagulação a laser focal e a vitrectomia como tratamento duradouro, e os

Anti-VEGF e os corticóides, como adjuvantes terapêuticos com efeito temporário⁴⁰.

Três grandes estudos clínicos foram realizados com o intuito de entender como se poderia com intervenções primárias, secundárias e terciárias tratar as complicações da Diabetes: “United Kingdom Prospective Diabetes Study” (UKPDS), “Early Treatment Diabetic Retinopathy” (ETDR) e o “Diabetes Control and Complication Trial” (DCCT).

O DCCT demonstrou que nos doentes sem evidência de RD, o controlo intensivo da glicemia diminuía o desenvolvimento da RD em 76% depois de 5 anos, quando comparados com o tratamento convencional nos doentes com diabetes tipo 1. Nos doentes que já apresentavam RD, o controlo intensivo metabólico reduziu a taxa de progressão em 50%. Este estudo também demonstrou que, naqueles doentes já com RD, o controlo metabólico muito estrito, fez com que nalguns doentes houvesse progressão nos primeiros dois anos, após começar esse tratamento intensivo. É por este motivo que nos doentes com RDNP severa a glicemia deve ser diminuída paulatinamente. Embora a diminuição da glicemia não seja de ajuda imediata para a RD, a sua redução imediata diminuiu a progressão da neuropatia e nefropatia.

De acordo com este estudo, um rigoroso controlo metabólico implica avaliações múltiplas ao longo do dia, ajuste terapêutico, aconselhamento nutricional e consultas médicas cada três meses, com o objectivo de diminuir os valores da hemoglobina glicosilada a 6,5% ou menos. Qualquer diminuição deste parâmetro conduz à diminuição da taxa de desenvolvimento da RD.

O estudo europeu, UKPDS, demonstrou que um tratamento intensivo da glicemia e um controlo da pressão arterial eram ambos eficazes na diminuição da progressão da RD. O tratamento da glicémia, tanto com anti-diabéticos orais, como com insulina, diminuiu o risco de complicações microvasculares, incluindo a necessidade de fotocoagulação retiniana, quando comparado só com o controlo glicémico apenas com o controlo alimentar. Neste estudo houve uma redução de 29% da necessidade de fotocoagulação retiniana no grupo com tratamento intensivo da glicemia, quando comparado com outro grupo que recebia tratamento convencional (risco relativo, 0,71; intervalo de confiança de 0,53-0,96, $p=0.003$).

Segundo Klein¹⁴⁶, de 5.800.000 diabéticos conhecidos nos U.S.A., 62.400 desenvolverão anualmente RDP e 29.000 uma forma de RD que compromete directamente a função visual. Por outro lado, 75.400 apresentarão edema da mácula e uma acuidade visual igual ou inferior a 20/80. Estes valores apresentados no estudo realizado pelo WESDR⁸⁵ retratam a dimensão do problema.

A prevalência da Retinopatia Diabética para adultos com idade igual ou superior a 40 nos Estados Unidos é de 3,4%, correspondendo a 4,1 milhões de indivíduos, a prevalência de RD que ameaça a visão é de 0,75%, o que equivale aproximadamente a 899.000 indivíduos¹⁴⁷. Assumindo uma prevalência similar de Diabetes, os números previstos para 2020 serão de 6 milhões de diabéticos com RD e 1,34 milhões com RD com visão ameaçada.

Uma das dificuldades com que nos deparamos ao comparar dados de fontes bibliográficas em matéria de epidemiologia da Retinopatia Diabética,

deriva do carácter heterogéneo dos diferentes estudos, nomeadamente as características da amostra, assim como a metodologia usada na análise. Exemplificando, segundo se depreende da revisão bibliográfica realizada, a taxa de Prevalência da RD varia entre 80% na Finlândia¹⁴⁸ e 10,2% no estudo de Klein *and col* de Wisconsin¹⁴⁹.

A difícil obtenção de uma amostra de população geral, aleatória e suficientemente extensa, assim como a complexidade e custo do estudo clínico em si, explicam a razão das amostras serem na grande maioria de origem hospitalar na revisão dos casos publicados^{80,82,83,108,130,136, 150-171}.

As amostras obtidas do meio hospitalar, embora úteis para o estudo analítico dos factores de risco e de correlação com outras manifestações da diabetes, não são úteis para o conhecimento da prevalência global, por não serem representativas da população geral.

Em relação aos estudos de incidência da RD podemos constatar que são relativamente escassos na literatura. É maior na população de diabéticos tipo 1 do que nos diabéticos Tipo 2.

Destacam-se os seguintes estudos:

-O WESDR¹⁷² demonstrou que a incidência global da RD foi de 74%, nas pessoas com RD no início do estudo, 64% desenvolveram RD mais grave e 17% progrediram para RD proliferativa¹⁰⁹. Cerca de 20% dos doentes com diabetes Tipo 1 e 14 a 25% dos doentes com diabetes Tipo 2 desenvolveram Edema Macular Diabético nos 10 anos seguintes¹⁷³.

* DWYER ¹⁷⁴ encontrou uma incidência de 1,74%/ano numa população de diabéticos Tipo 2.

* KIM¹⁷⁵ *and col.* encontraram na Coreia uma incidência de 44,4 /1.000 diabéticos tipo 2 / ano.

* TUDOR *and col.*¹⁷⁶ encontram diferenças no mesmo estudo entre a incidência nos americanos de ascendência hispânica (58,3/1000/ano) e americanos caucasianos não hispânicos (76.1/1.000/ano).

Em Portugal, os estudos são escassos, mas segundo o estudo mais recente de Prevalência da Diabetes (PREVADIAB 2009) ⁶³, foi possível concluir que 12,3% da população portuguesa entre 20 e 79 anos é diabética, o que corresponde a 983.000 indivíduos.

Metade dos diabéticos já diagnosticados nunca foi ao Oftalmologista ¹⁷⁷.

De acordo com o mesmo estudo 34,8% da população (1 em cada 3) já tem ou está em risco de tornar-se diabética e cerca de metade dos diabéticos não sabe que o são.

Em 2006, o grupo de Médicos de Sentinela, estimou uma prevalência de 11,4% de RD em doentes diabéticos Tipo 2⁶³, no âmbito do Relatório Anual do Observatório Anual da Diabetes.

Em 2008, o mesmo grupo de Médicos Sentinela, verificou que só metade dos diabéticos (48,7%) tinha ido à consulta de Oftalmologia, sendo a RD a complicação da diabetes mais frequentemente identificada, podendo existir em Portugal 250 mil doentes com RD em diabéticos Tipo 2, em vários estádios de gravidade da RD¹⁷⁷.

O número nacional mais recentemente publicado deriva do Observatório Nacional da Diabetes, que apresenta um valor de prevalência para a RD de 4,2%, mas que apenas se refere aos doentes que estiveram hospitalizados, o que está muito longe do cenário real.

Tendo em conta a revisão realizada as razões que levaram à realização do presente estudo derivam fundamentalmente do:

- a) Conhecimento de que a Diabetes se tornou numa doença “epidémica” do século XXI;
- b) Impacto importante da Retinopatia Diabética, a nível individual, tendo em conta as esferas biopsicossocial e suas consequências laborais e económicas a nível comunitário;
- c) Necessidade de actualizar e proporcionar novos dados sobre a prevalência da Retinopatia Diabética em Portugal;
- d) Necessidade de conhecer quantitativamente o impacto actual e real da doença no nosso meio sobre o qual poder-se-á realizar um projecto de controlo da doença e dos factores de risco modificáveis.

II- OBJECTIVOS DO ESTUDO

- O objectivo principal deste estudo epidemiológico descritivo é conhecer a taxa de Prevalência da Retinopatia Diabética em doentes Diabéticos Tipo 2 seguidos numa Unidade de Cuidados Primários no Distrito de Lisboa, sabendo que a taxa de prevalência estimada actualmente a nível nacional é de 11,4%.
- Os objectivos secundários do estudo prendem-se com a avaliação da contribuição de cada factor de risco, já conhecidos, para o desenvolvimento da Retinopatia Diabética, propondo um modelo para estimar o risco que cada um deles confere a determinado indivíduo em desenvolver da Retinopatia Diabética.

III- MATERIAL E MÉTODOS

- Desenho do estudo

O presente estudo é do tipo observacional descritivo transversal com componentes de análise estatística inferencial.

- Âmbito do estudo

A investigação realizou-se na Unidade de Cuidados de Saúde de Vila Franca de Xira, que pertence ao Agrupamento de Centros de Saúde da Grande Lisboa XII.

Vila Franca de Xira é uma cidade pertencente ao distrito de Lisboa que, segundo os últimos censos de 1991 e 2001, apresenta uma população de cerca de 144.123 residentes, sendo 70.662 homens e 73.461 mulheres, cuja maioria se encontra na faixa etária dos 25 e 64 anos.

- Recolha de dados

Este estudo decorreu entre os meses de Julho de 2010 a Março de 2011. A fase de recolha de dados decorreu entre Julho e Dezembro de 2010, enquanto a fase de análise estatística inferencial decorreu entre Dezembro 2010 e Março de 2011. Os dados foram recolhidos através da análise dos registos clínicos inseridos no sistema informático em vigor (Medicine One), dos doentes diabéticos Tipo 2 inscritos (entre os anos 1999 e 2010) na Unidade de Cuidados de Saúde de Vila Franca de Xira e, seguidos pelos correspondentes Médicos de Clínica Geral e Familiar.

- Fases do Estudo

1ª fase: Realizou-se um estudo descritivo, observacional e transversal, cujos objectivos foram determinar a Prevalência da RD e dos Factores de Risco conhecidos para o desenvolvimento e progressão da mesma.

2ª fase: Realizou-se um estudo analítico observacional e retrospectivo da amostra seleccionada, tendo como objectivo obter associações com os Factores de Risco previamente detectados, assim como determinar o risco que conferem ao desenvolvimento da Retinopatia Diabética.

- Amostragem

O tipo de amostragem foi aleatório e sistemático.

- População-alvo

A população em estudo correspondeu aos 1282 doentes diabéticos Tipo 2 inscritos na Unidade de Cuidados de Saúde de Vila Franca de Xira, que foram seguidos em consultas por um Médico de Clínica Geral e Familiar (critérios de inclusão).

- Amostra

A amostragem incidiu sobre a população de utentes com Diabetes Tipo 2 inscritos na Unidade de Cuidados de Saúde de Vila Franca de Xira e seguidos em consulta por um Médico de Clínica Geral e Familiar, tendo como

mínimo 3 visitas de controlo e seguimento das variáveis a estudar. (critérios de inclusão).

Dos 1283 utentes diabéticos Tipo 2 seguidos em consulta foi seleccionada aleatoriamente uma amostra de 251 utentes que corresponde a cerca de 20% do total da população alvo, tendo sido considerado um número representativo desta população.

- Variáveis analisadas

As variáveis consideradas no estudo serão descritas, assim como os critérios e metodologias utilizados na análise estatística efectuada.

- a) Variáveis universais: sexo e a idade
- b) Registo dos doentes diabéticos Tipo 2
 - I. Com Retinopatia Diabética (RD)
 - II. Sem Retinopatia Diabética (sem RD)
- c) Variáveis que avaliam os Factores de Risco para a RD
 - I. Pressão Arterial Sistólica (PAS, mmHg)
 - II. Pressão Arterial Diastólica (PAD, mmHg)
 - III. Glicémia basal (mg/dl)
 - IV. Hemoglobina Glicosilada (Hb A1C, %)
 - V. Colesterol Total (mg/dl)
 - VI. Colesterol HDL (mg/dl)
 - VII. Colesterol LDL (mg/dl)
 - VIII. Triglicéridos (mg/dl)
 - IX. Índice de Massa Corporal (IMC)

X. Duração da Diabetes Tipo 2/Idade de início (anos)

XI. Hábitos tabágicos (com/sem hábitos tabágicos)

d) Cálculo do risco de desenvolver Retinopatia Diabética na população diabética estudada, segundo os factores de risco estudados.

- Análise estatística dos dados

O modelo estatístico ajustado para estimar a Prevalência de Retinopatia Diabética e dos Factores de Risco Associados, numa população de diabéticos Tipo 2 seguidos numa Unidade de Cuidados de Saúde Primários no distrito de Lisboa, foi o modelo de regressão logística.

A análise dos dados foi efectuada recorrendo ao software estatístico SPSS, versão 16.

Foi realizada uma análise descritiva onde se apresentaram para as variáveis contínuas a respectiva média e desvio padrão, bem como os valores máximos e mínimos para cada caso.

Para as variáveis categóricas foram apresentadas as respectivas percentagens. Sempre que houve necessidade de efectuar comparações entre duas variáveis contínuas utilizou-se o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney U. As comparações entre mais de duas variáveis contínuas foram efectuadas através da ANOVA one-way.

Os pressupostos da normalidade das distribuições e da homogeneidade das variâncias foram verificados, respectivamente, pelos testes de Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk e pelo teste de Levene.

Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas foi utilizado o teste exacto de Qui- Quadrado.

A existência de colinearidade entre os factores de risco para a Retinopatia Diabética foi avaliada com recurso ao Coeficiente de Correlação de Pearson.

Para estimar o Odds Ratio (OR) ajustado com intervalos (IC) dos Factores de Risco associados à Retinopatia Diabética, utilizou-se a regressão logística. Todos os testes estatísticos foram considerados significativos sempre que o valor de p foi inferior a 0,05.

- Considerações éticas

Tendo como princípios subjacentes proteger e respeitar os sujeitos, bem como não causar qualquer dano aos participantes do estudo, a recolha de dados foi precedida pelo:

a) Pedido de autorização formal à Directora do Agrupamento de Centros de Saúde do Centro de Saúde em causa, através do envio de carta e respectivo protocolo de investigação;

b) Pedido de autorização para a recolha de dados à Comissão Nacional de Protecção de Dados.

A confidencialidade dos dados foi garantida.

IV- RESULTADOS

- População estudada

Foram englobados no estudo todos os doentes diabéticos Tipo 2 inscritos na Unidade de Saúde de Vila Franca de Xira, entre os anos 1999 e 2010. O número de doentes nestas condições no começo do estudo foi de 1.283, de um universo de 34.288 (total de utentes inscritos na Unidade de Saúde de Vila Franca de Xira).

- Inclusões e Exclusões

Dos doentes com diagnóstico de Diabetes Tipo 2 inscritos no Centro de Saúde e, seguidos em consulta pelos respectivos Médicos de Clínica Geral e Familiar, foi seleccionada uma amostra de 251 indivíduos, que corresponde a cerca de 20% da população total, tendo sido considerada uma amostra significativa.

Estatisticamente o tamanho da amostra num estudo não necessariamente comparativo, envolvendo um resultado de saúde possível de ser traduzido em termos de proporção de prevalência ou incidência, pode ser dado por $N = 1,96^2 \frac{P(1-P)}{E^2}$, onde 1,96 é o valor da distribuição normal *standard* para o nível de confiança de 95% ($\alpha=0,05$), P representa a proporção esperada de prevalência e E é o erro de precisão de estimativa amostral. De acordo com a literatura a Prevalência da Retinopatia Diabética em doentes com Diabetes Tipo 2, em Portugal, no ano 2006 era de 11,4%, assim uma estimativa possível, para a dimensão N da amostra seria dada por: $1,96^2 \times 0,114 (1-0,114)/0,05^2 \approx 156$.

Os **critérios de inclusão** para o estudo foram:

- Ser Diabético Tipo 2 com pelo menos 3 registos clínicos complementados com as análises laboratoriais e antropométricas respectivas.

A **principal causa de exclusão** foi: histórias clínicas com deficits de registo.

Descrição da Amostra

- Caracterização Demográfica

O número total de doentes diabéticos Tipo 2 que constituíram a amostra foi de 251. Destaca-se a semelhança da distribuição da amostra em relação ao sexo, havendo 139 mulheres e 112 homens, sendo respectivamente 55,4% e 44,6% do total. Foram estratificadas as idades em intervalos, de modo a obter um melhor tratamento de dados, tendo a maioria dos doentes idades compreendidas entre os 50 e os 90 anos. A idade média dos indivíduos da amostra foi de 68 anos, com um desvio padrão de 10,997.

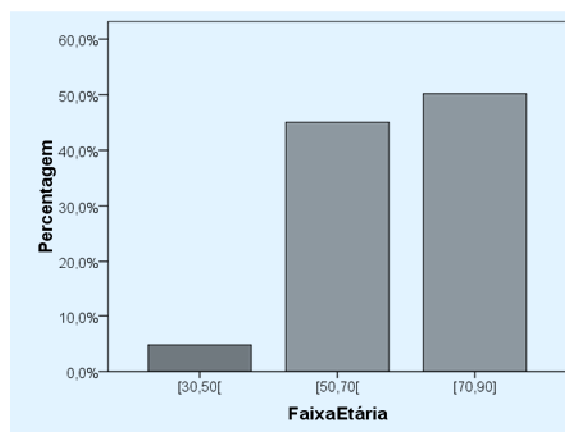


Gráfico 1. Distribuição da amostra segundo as faixas etárias

Sexo		N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Feminino	Glicemia Basal	139	108	372	164,85	51,199
	Duração da Diabetes (anos)	138	1	24	5,56	4,498
	Hb A1C	139	5,8	10,9	7,367	,9750
	Colesterol Total	139	110	381	190,39	49,485
	HDL	139	32	76	49,98	9,517
	LDL	139	47	186	108,73	31,729
	Triglicéridos	139	50	285	150,76	50,613
	Creatinina	139	0,0	1,2	0,745	0,2075
	IMC	139	22,0	38,0	28,370	3,4390
	PAS	139	120	190	142,85	17,417
	PAD	139	53	97	75,40	10,843
Masculino	Glicemia Basal	112	108	372	159,62	43,627
	Duração da Diabetes (anos)	112	1	28	7,54	5,457
	Hb A1C	112	5,6	9,7	7,324	0,9172
	Colesterol Total	112	110	269	176,29	36,924
	HDL	112	32	112	50,14	12,341
	LDL	112	47	176	100,92	29,994
	Triglicéridos	112	50	285	142,29	53,200
	Creatinina	112	0,0	2,1	,784	,2308
	IMC	109	21,8	38,0	28,505	4,0838
	PAS	112	107	190	139,00	16,155
	PAD	112	50	102	74,44	12,558

Tabela 1. Análise descritiva dos factores de risco por sexo

Faixa Etária		N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
[30,50[Glicemia Basal	12	123	372	172,25	81,288
	Duração da Diabetes (anos)	12	2	24	6,92	5,728
	Hb A1C	12	5,9	10,9	7,283	1,4339
	Colesterol Total	12	124	222	164,08	33,789
	HDL	12	34	65	47,67	9,642
	LDL	12	69	153	97,55	26,459
	Triglicéridos	12	71	168	104,67	26,428
	Creatinina	12	,5	1,2	,729	,1884

	IMC	12	24,3	35,9	27,934	3,4527
	PAS	12	118	140	131,17	7,802
	PAD	12	53	97	72,75	14,014
	N válido	12				
[50,70[Glicemia Basal	113	108	372	163,27	47,093
	Duração da Diabetes (anos)	113	1	22	6,04	4,207
	Hb A1C	113	5,6	9,7	7,298	,8774
	Colesterol Total	113	110	381	181,31	43,944
	HDL	113	32	94	50,62	10,473
	LDL	113	47	186	103,68	30,920
	Triglicéridos	113	50	285	146,43	53,596
	Creatinina	113	,0	1,2	,737	,2167
	IMC	111	21,8	38,0	28,255	3,5225
	PAS	113	107	187	139,30	15,767
	PAD	113	53	102	73,59	11,496
[70,90]	Glicemia Basal	126	108	372	160,91	44,910
	Idade Início da Diabetes	126	48	87	70,29	8,067
	Duração da Diabetes (anos)	125	1	28	6,77	5,638
	Hb A1C	126	5,6	9,4	7,398	,9600
	Colesterol Total	126	110	381	188,51	46,010
	HDL	126	32	112	49,77	11,308
	LDL	126	47	186	107,38	31,778
	Triglicéridos	126	67	256	151,49	50,488
	Creatinina	126	,0	2,1	,788	,2214
	IMC	125	22,0	38,0	28,631	3,9420
	PAS	126	118	190	143,72	18,071
	PAD	126	50	98	76,42	11,415

Tabela 2. Análise descritiva dos factores de risco por faixa Etária

- Prevalência da Retinopatia Diabética

A Prevalência estimada para a Retinopatia Diabética nesta amostra populacional foi de 14,7%. Em relação à distribuição dos doentes com

Retinopatia Diabética por faixas etárias, a maioria dos indivíduos (56,8%) pertencia à faixa etária dos [70-90] anos.

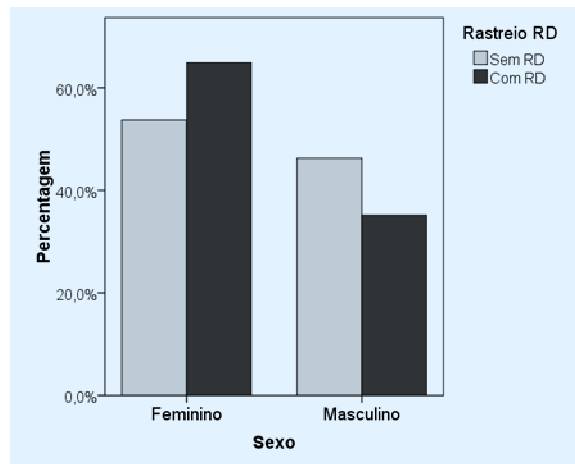


Gráfico 2. Distribuição da amostra segundo sexo e RD

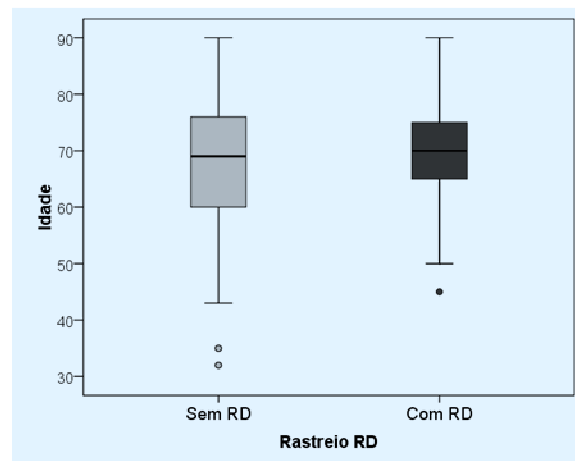


Gráfico 3. Distribuição da amostra segundo idade e RD

Rastreio RD		N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Sem RD	Glicemia Basal	214	108	372	156,54	42,026
	Duração da Diabetes (anos)	213	1	24	6,47	4,806
	HbA1C	214	5,6	9,4	7,116	0,7509
	Colesterol Total	214	110	381	183,56	43,938
	HDL	214	32	112	49,89	10,520
	LDL	214	47	186	104,95	31,144
	Triglicéridos	214	50	285	146,54	49,533
	Creatinina	214	0,0	1,2	0,744	0,1999
	IMC	211	21,8	38,0	28,302	3,7366
	PAS	214	118	187	139,82	15,288
	PAD	214	50	102	74,78	12,100
Com RD	Glicemia Basal	37	110	372	197,08	63,828
	Duração da Diabetes (anos)	37	1	28	6,27	6,283
	HbA1C	37	6,7	10,9	8,686	0,8632
	Colesterol Total	37	110	381	187,22	49,989
	HDL	37	35	94	50,99	12,687
	LDL	37	48	161	106,91	31,555
	Triglicéridos	37	67	256	149,49	64,389
	Creatinina	37	0,6	2,1	0,873	0,2839
	IMC	37	22,8	36,4	29,155	3,6489
	PAS	37	107	190	148,73	23,253
	PAD	37	63	90	76,08	8,414

Tabela 3. Análise descritiva dos factores de risco por Diagnóstico (Com RD/Sem RD)

- Estudo individual dos Factores de Risco associados à RD

Foram estudados os principais factores de risco revistos na literatura como sendo responsáveis pelo desenvolvimento e progressão da Retinopatia Diabética.

Os valores obtidos de cada variável numérica derivam da média das últimas três medições realizadas em consulta.

Variável	Codificação	Tipo
Sexo	1: Feminino 2: Masculino	Categórica
Glicemia basal (jejum)		Numérica
Idade		Numérica
Duração da_Diabetes	Anos	Numérica
Hábitos Tabágicos	0: Não Fumador 1: Fumador	Categórica
Hb A1C		Numérica
HDL		Numérica
LDL		Numérica
Triglicéridos		Numérica
Creatinina		Numérica
Peso		Numérica
Altura		Numérica
IMC		Numérica
PAS		Numérica
PAD		Numérica
Rastreio RD	0: Sem Retinopatia 1: Com Retinopatia	Categórica

Tabela 4. Variáveis analisadas

Variável		Frequência absoluta	Porcentagem
Sexo	Feminino	139	55,4
	Masculino	112	44,6
	Total	251	100
Hábitos Tabágicos	Não Fumador	162	64,5
	Fumador	89	35,5
	Total	251	100
Retinopatia Diabética	Sem RD	214	85,3
	Com RD	37	14,7
	Total	251	100
Faixa Etária	[30,50[12	4,8%
	[50,70[113	45%
	[70,90]	126	50,2%

Tabela 5. Análise exploratória dos dados

- PAS (mmHg)

A PAS mínima obtida na amostra foi de 107 e a máxima de 190 mmHg. A média das PAS dos doentes da amostra foi de 141,13mmHg, com desvio padrão de 16,941.

Foi possível verificar nesta população que a PAS atingiu valores superiores nos doentes com RD.

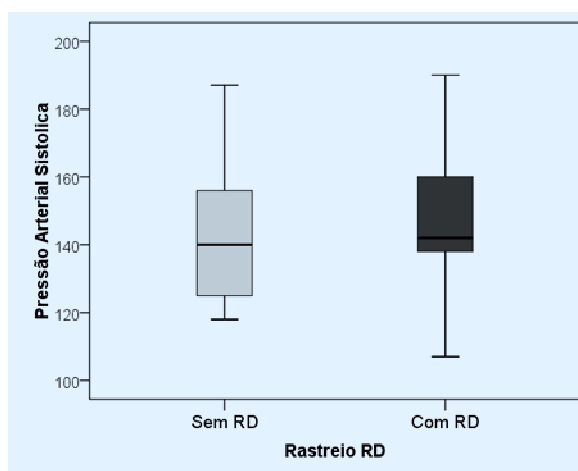


Gráfico 4. Distribuição da amostra segundo PAS e RD

- PAD (mmHg)

A PAD variou de um valor mínimo de 50 e um valor máximo de 102 mmHg. A média das PAD dos doentes da amostra foi de 74,97 mmHg, com desvio padrão de 11,625.

Foi possível verificar nesta população que a PAD atingiu valores inferiores nos doentes com RD.

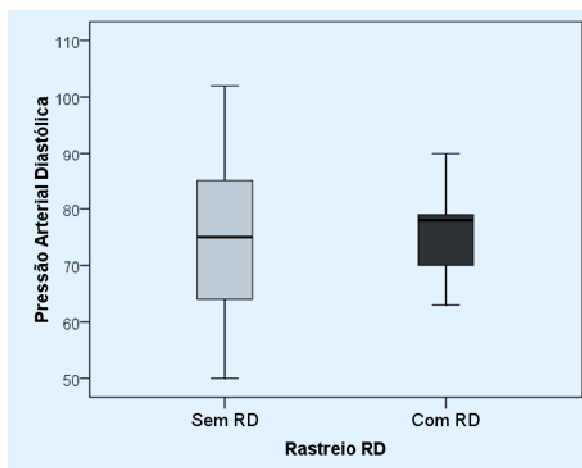


Gráfico 5. Distribuição da amostra segundo PAD e RD

- Glicemia basal (mg/dl)

A glicemia em jejum nos indivíduos da amostra em estudo variou entre um valor mínimo de 108 mg/dl e um valor máximo de 372 mg/dl. A média das glicemias basais dos doentes que constituíam a amostra foi de 162,51 mg/dl, com desvio padrão de 47,946.

Os indivíduos com RD apresentavam valores mais elevados de glicemia em jejum, comparativamente aos que não apresentavam RD.

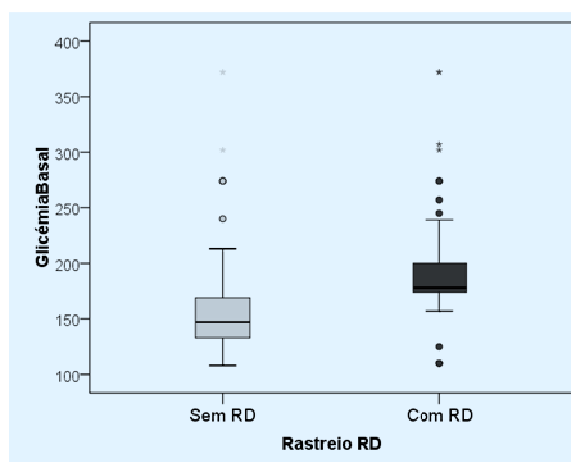


Gráfico 6. Distribuição da amostra segundo glicemia basal e RD

- Hb A1C (%)

A Hb A1C nos doentes da amostra obteve um valor mínimo de 5,6% e um máximo de 10,9%. A média da Hb A1C da amostra foi de 7,348%, com um desvio padrão de 0,948.

Foi possível verificar nesta população que a Hb A1C alcançou valores superiores nos doentes com RD.

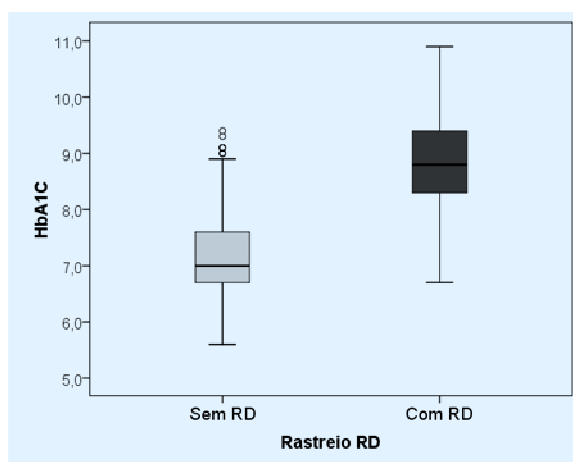


Gráfico 7. Distribuição da amostra segundo Hb A1C e RD

- Colesterol Total (mg/dl)

O colesterol total nos indivíduos da amostra obteve um valor mínimo de 110 mg/dl e um máximo de 381 mg/dl. A média dos valores de colesterol total dos indivíduos que constituíam a amostra foi de 184,10 mg/dl, com desvio padrão de 44,792.

Em relação aos níveis de colesterol total e a sua relação com a Retinopatia Diabética, constatou-se que os doentes com valores mais elevados de colesterol total aparentemente apresentaram RD, no entanto não foram estatisticamente significativas essas diferenças.

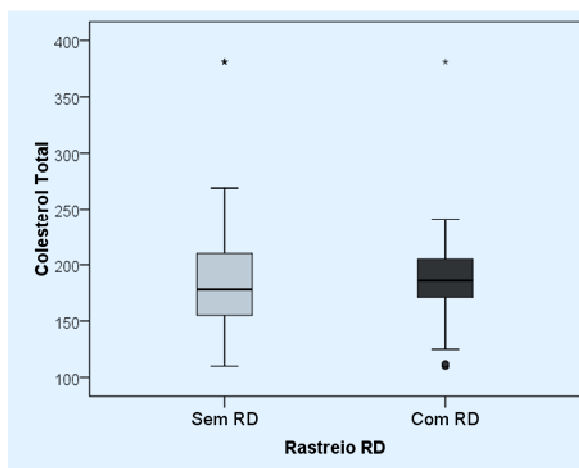


Gráfico 8. Distribuição da amostra segundo colesterol total e RD

- HDL (mg/dl)

No que diz respeito, aos valores de HDL nos indivíduos da amostra obteve-se um valor mínimo de 32 mg/dl e de um valor máximo de 112mg/dl. A média dos valores de HDL dos indivíduos que constituíam a amostra foi de 50,05 mg/dl, com desvio padrão de 10,846.

Não houve diferenças entre os grupos com e sem RD, em relação ao HDL.

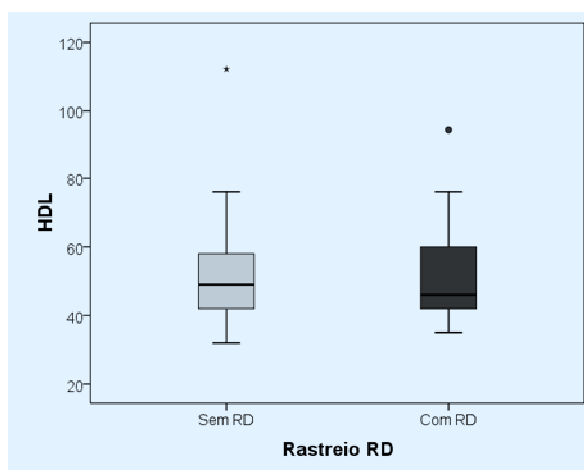


Gráfico 9. Distribuição da amostra segundo HDL e RD

- LDL (mg/dl)

Em relação aos valores de LDL nos indivíduos da amostra obteve-se um valor mínimo de 47 mg/dl e de um valor máximo de 186 mg/dl. A média dos valores de LDL foi de 105,24 mg/dl, com desvio padrão de 31,149.

Não houve diferenças entre os grupos com e sem RD, em relação ao LDL.

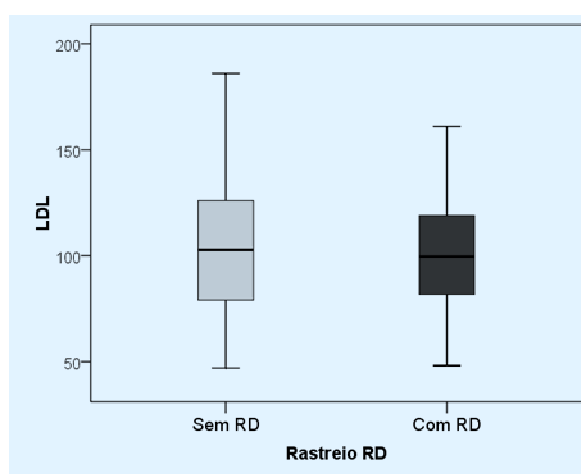


Gráfico 10. Distribuição da amostra segundo LDL e RD

- Triglicéridos (mg/dl)

A informação obtida referente aos valores de triglicéridos nos indivíduos da amostra obteve-se um valor mínimo de 50 mg/dl e de um valor máximo de 285 mg/dl. A média dos valores de triglicéridos dos doentes que constituíam a amostra foi de 146,98 mg/dl, com desvio padrão de 51,851.

Os valores mais elevados pertenciam ao grupo de diabéticos sem RD.

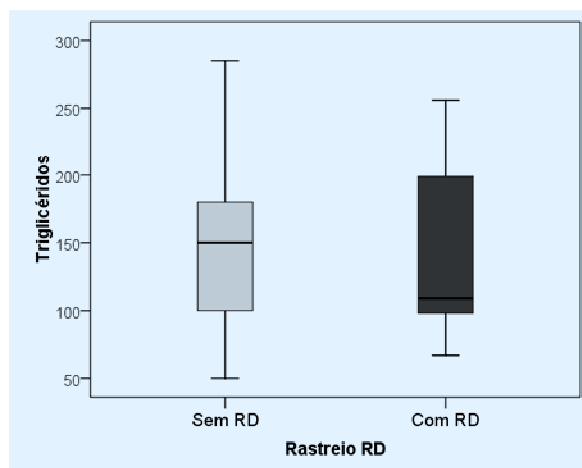


Gráfico 11. Distribuição da amostra segundo triglicéridos e RD

- Índice de Massa Corporal (IMC)

Em relação aos valores do IMC nos indivíduos da amostra obteve-se um valor mínimo de 21,8 e um máximo de 38,0. A média dos valores dos IMC dos diabéticos que constituíram a amostra foi de 28,429, com um desvio padrão de 51,851.

Os diabéticos com RD obtiveram valores mais elevados de IMC.

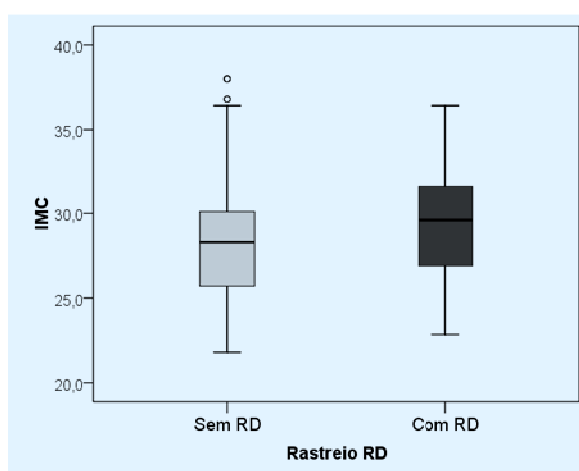


Gráfico 12. Distribuição da amostra segundo IMC e RD

- Anos de duração da Diabetes Tipo 2

Em relação à duração da doença (Diabetes Tipo 2) nos indivíduos da amostra obteve-se um valor mínimo de 1 ano e uma duração máxima de 28 anos. A média da duração da Diabetes nos doentes que constituíam a amostra foi de 6,44 anos, com desvio padrão de 5,038.

Não houve diferenças estatisticamente significativas em ambos grupos (com/sem RD).

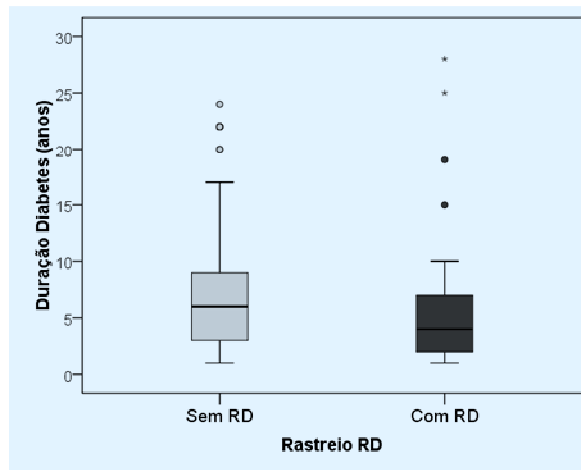


Gráfico 13. Distribuição da amostra segundo a duração da diabetes e RD

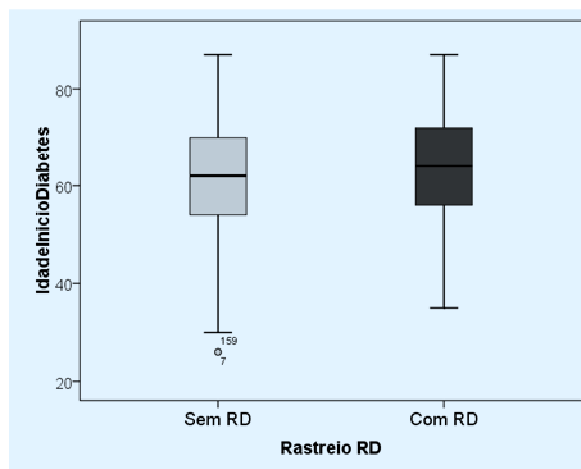


Gráfico 14. Distribuição da amostra segundo a idade de diagnóstico da diabetes e RD

- Creatinina (mg/dl)

Em relação aos valores referentes à creatinemia, nos indivíduos da amostra obteve-se um valor mínimo de 0.5 mg/dl e um valor máximo de 2,1 mg/dl. A média dos valores de creatinina dos doentes que constituíam a amostra foi de 0,774 mg/dl, com desvio padrão de 0,0124.

Verificou-se que os valores mais elevados de creatinemia pertenciam aos indivíduos do grupo com RD.

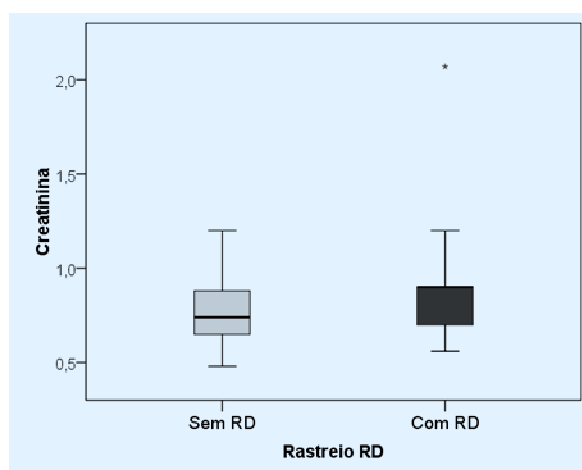


Gráfico 15. Distribuição da amostra segundo creatinina e com/sem RD

- Hábitos tabágicos (fumador/não fumador)

Em relação à presença ou ausência dos hábitos tabágicos, 35,5% dos indivíduos eram fumadores e 64,5% não o eram.

Dentro do grupo dos fumadores houve maior percentagem de indivíduos com RD e, dos não fumadores a maioria dos doentes não apresentavam RD.

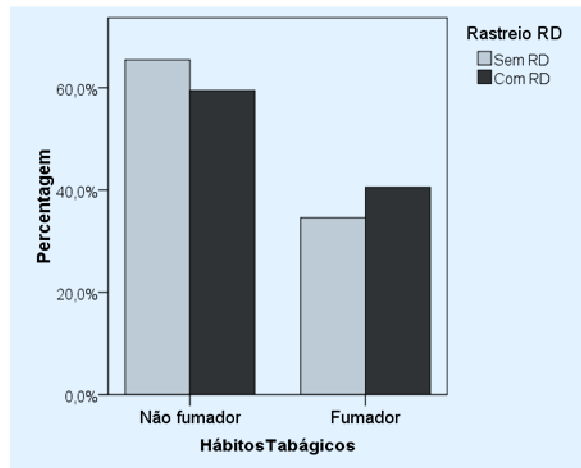


Gráfico 16. Distribuição da amostra segundo os hábitos tabágicos e com/sem RD

Rastreio RD	Variável		Frequência Absoluta	Porcentagem
Sem RD	Sexo	Feminino	115	53,7
		Masculino	99	46,3
Com RD		Feminino	24	64,9
		Masculino	13	35,1
Sem RD	Hábitos Tabágicos	Não Fumador	140	65,4
		Fumador	74	34,6
Com RD		Não Fumador	22	59,5
		Fumador	15	40,5
Sem RD	Faixa Etária	[30,50[11	5,1
		[50,70[98	45,8
		[70,90]	105	49,1
Com RD		[30,50[1	2,7
		[50,70[15	40,5
		[70,90]	21	56,8

Tabela 6. Distribuição, em porcentagem, da variável resposta pelas categorias das variáveis qualitativas: Hábitos Tabágicos (Fumador; Não Fumador); Sexo (Feminino, Masculino)

	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Idade	32	90	68,27	10,997
Duração Diabetes (anos)	1	28	6,44	5,038
HbA1C	5,6	10,9	7,348	0,9480
Colesterol Total	110	381	184,10	44,792
HDL	32	112	50,05	10,846
LDL	47	186	105,24	31,149
Triglicéridos	50	285	146,98	51,851
Creatinina	0,5	2,1	0,774	0,0124
Peso	57	109	73,52	9,802
Altura	150	184	160,98	7,371
IMC	21,8	38,0	28,429	3,7288
PAS	107	190	141,13	16,941
PAD	50	102	74,97	11,625
Glicemia Basal	108	372	162,51	47,946

Tabela7. Máximos, mínimos; médias e desvio padrão relativos às variáveis quantitativas.

Analisando os gráficos caixa-com-bigodes, referentes ao factores de risco estudados, podemos observar que a mediana da duração da Diabetes nos indivíduos com resultado negativo para a RD é superior à dos indivíduos com resultado positivo para a RD. Observa-se que, a mediana de Hb A1C dos indivíduos com resultado positivo para Retinopatia Diabética é superior à observada para os indivíduos com resultado negativo para a mesma.

A mediana da Creatinina dos indivíduos com resultado positivo para Retinopatia Diabética é superior à observada para os indivíduos com resultado negativo para a mesma.

A mediana da glicemia basal dos indivíduos com resultado positivo para Retinopatia Diabética é superior à observada para os indivíduos com resultado negativo para a RD.

Finalmente observa-se que a mediana do IMC nos indivíduos com resultado negativo para a RD é inferior à dos indivíduos com resultado positivo para a mesma.

- Análise das correlações

Para investigar a existência de possível colinearidade entre os factores, foi realizada uma análise preliminar para a correlação entre as variáveis explanatórias através do cálculo do Coeficiente de Correlação de Pearson.

Tabela 8. Matriz de Correlação

	Duração Diabetes (anos)	HbA1C	Colesterol Total	HDL	LDL	Triglicéridos	Creatinina	IMC	Pressão Arterial Sistólica	Pressão Arterial Diastólica	Glicémia Basal
Duração Diabetes (anos)	1,000	0,050	0,034	0,067	0,050	0,064	0,022	-0,158	-0,017	0,031	0,106
HbA1C	0,050	1,000	0,123	0,093	0,024	0,090	0,231	0,120	0,118	0,047	0,615
Colesterol Total	0,034	0,123	1,000	0,133	0,794	0,316	-0,018	-0,131	0,007	-0,110	0,241
HDL	0,067	0,093	0,133	1,000	0,182	-0,133	0,085	-0,209	0,045	-0,028	0,248
LDL	0,050	0,024	0,794	0,182	1,000	0,094	-0,040	-0,019	0,120	-0,045	0,135
Triglicéridos	0,064	0,090	0,316	-0,133	0,094	1,000	0,038	-0,147	0,172	-0,068	0,039
Creatinina	0,022	0,231	-0,018	0,085	-0,040	0,038	1,000	-0,250	-0,021	-0,076	0,227
IMC	-0,158	0,120	-0,131	-0,209	-0,019	-0,147	-0,250	1,000	0,024	-0,027	-0,022
Pressão Arterial Sistólica (PAS)	-0,017	0,118	0,007	0,045	0,120	0,172	-0,021	0,024	1,000	0,440	0,043
Pressão Arterial Diastólica (PAD)	0,031	0,047	-0,110	-0,028	-0,045	-0,068	-0,076	-0,027	0,440	1,000	-0,059
Glicémia Basal	0,106	0,615	0,241	0,248	0,135	0,039	0,227	-0,022	0,043	-0,059	1

Estatisticamente a correlação observada entre as variáveis assinaladas a cor verde é significativa (p-value <0.05). Nestes casos estamos perante uma associação positiva fraca, ou seja, observa-se que à medida que uma das variáveis aumenta a outra também aumenta mas de forma pouco acentuada. Também a correlação observada entre as variáveis assinaladas a cor azul é significativa (p-value <0.05), no entanto, trata-se de uma associação negativa fraca, ou seja, à medida que uma das variáveis aumenta a outra diminui mas de forma pouco acentuada. Finalmente, a correlação entre as variáveis assinaladas a cor roxa, demonstra que existe uma forte associação entre os pares de variáveis: LDL e Colesterol Total (p-value <0.05); HbA1C e Glicémia Basal (p-value <0,05). Nestes dois pares de casos o coeficiente de correlação é próximo de 1.

- Análise individual das variáveis regressoras

Foram comparados os valores das variáveis regressoras nos dois grupos resposta (positivos e negativos para Retinopatia Diabética), com o objectivo averiguar se têm ou não comportamento semelhante. A evidência de existência de comportamento diferente aponta no sentido da utilidade da variável na construção do modelo de regressão logística.

Relativamente às variáveis quantitativas, a semelhança pode ser testada através da comparação de valores médios, quando se pode admitir que a distribuição subjacente aos dados é normal. Caso contrário, a alternativa será a aplicação de um teste não paramétrico.

Começou-se por testar se as amostras são provenientes de populações com distribuição normal, através dos testes de Kolmogorov-Smirnov para os

casos em que a dimensão da amostra era superior a 50 e o teste de Shapiro-Wilk para os casos em que a dimensão da amostra é inferior a 50.

Rastreio RD		Estatística	p-value	Estatística	p-value
Sem RD	Idade	0,087	0,001		
	Duração Diabetes (anos)	0,155	<0,001		
	HbA1C	0,106	<0,001		
	Colesterol Total	0,086	0,001		
	HDL	0,110	<0,001		
	LDL	0,094	<0,001		
	Triglicéridos	0,131	<0,001		
	Creatinina	0,096	<0,001		
	Peso	0,094	<0,001		
	Altura	0,117	<0,001		
	IMC	0,091	<0,001		
	Pressão Arterial Sistólica	0,162	<0,001		
	Pressão Arterial Diastólica	0,085	<0,001		
	Glicémia basal	0,0168	<0,001		
Com RD	Idade			0,964	0,264
	Duração Diabetes (anos)			0,725	<0,001
	HbA1C			0,919	0,010
	Colesterol Total			0,853	<0,001
	HDL			0,834	<0,001
	LDL			0,930	0,023
	Triglicéridos			0,855	<0,001
	Creatinina			0,784	<0,001
	Peso			0,915	0,008
	Altura			0,873	0,001
	IMC			0,958	0,177
	Pressão Arterial Sistólica			0,912	0,007
	Pressão Arterial Diastólica			0,908	0,005
	Glicémia basal			0,720	<0,001

Tabela 9. Teste da Normalidade

Pela tabela 9, podemos concluir que, no grupo que apresenta resultado negativo para Retinopatia Diabética, a hipótese das amostras serem provenientes de uma distribuição normal é rejeitada para todas das variáveis consideradas ($p\text{-value} < 0,05$). No grupo de indivíduos que apresenta resultado positivo para Retinopatia Diabética, a hipótese da normalidade só é verificada para as variáveis Idade e IMC ($p\text{-value} > 0,05$), nos restantes casos não se verifica a hipótese da normalidade. Observe-se que, apesar de não se verificar a hipótese da normalidade para a distribuição da maior parte das variáveis em estudo, os grupos de indivíduos com Retinopatia Diabética e sem Retinopatia Diabética têm dimensão superior a 30, pelo que o Teorema do Limite Central garante o cálculo de intervalos de confiança para proporções ou médias recorrendo à conhecida distribuição Normal *Standard*. No entanto, como estamos perante amostras de dimensão diferente (no caso do grupo de indivíduos que apresentam resultados negativos para Retinopatia Diabética a dimensão é de 214 e no caso do grupo de indivíduos que apresentam resultados positivos para Retinopatia Diabética a dimensão é de 37) a comparação dos valores médios das variáveis quantitativas foi testada com recurso aos testes não paramétricos, Mann-Whitney-Wilcoxon, para duas amostras independentes.

As hipóteses testadas foram,

$H_0 : \mu_{\text{positivos}} = \mu_{\text{negativos}} \quad \text{vs} \quad H_1 : \mu_{\text{positivos}} \neq \mu_{\text{negativos}},$

Onde $\mu_{\text{positivos}}$ e $\mu_{\text{negativos}}$ representam o valor médio da variável em estudo no grupo positivo e negativo, respectivamente.

	Mann-Whitney-Wilcoxon	Teste T-student	p-value
Idade	3612,000		0,394
Duração Diabetes (anos)	3466,500		0,241
HbA1C	762,500		<0,001
Colesterol Total	3788,500		0,676
HDL	3921,500		0,927
LDL	3723,000		0,563
Triglicéridos	3942,000		0,967
Creatinina	2911,000		0,011
Peso	3824,000		0,843
Altura	3425,000		0,233
IMC	3380,000		0,193
Pressão Arterial Sistólica	3160,000		0,050
Pressão Arterial Diastólica	3661,000		0,464
Glicémia Basal	1967,5		<0,001

Tabela 10: Resultados do teste Mann-Whitney-Wilcoxon e do teste T-student

Os resultados do teste realizado constam da tabela 10. Para a maioria das variáveis os resultados do teste não levam à rejeição de H_0 , ou seja, não parece existir diferenças estatisticamente significativas relativamente às variáveis em estudo nos grupos com e sem Retinopatia Diabética. As únicas exceções são as variáveis Hb A1C e Creatinina e Glicémia Basal, para as quais parece haver evidência estatística para rejeitar a igualdade das médias entre os grupos em análise.

No que respeita às variáveis qualitativas, realizaram-se testes qui-quadrado de homogeneidade para avaliar se as duas populações (positivas e negativas) são idênticas no que respeita à distribuição de cada uma das seguintes variáveis: sexo; hábitos tabágicos e faixa etária.

As hipóteses em estudo são:

1º Caso

H0: A distribuição da proporção de indivíduos de cada um dos sexos é idêntica dentro dos grupos com e sem Retinopatia Diabética.

Vs

H1: A distribuição da proporção de indivíduos de cada um dos sexos não é idêntica dentro dos grupos com e sem Retinopatia Diabética.

2º Caso

H0: A distribuição da proporção de indivíduos fumadores e não fumadores é idêntica dentro dos grupos com e sem Retinopatia Diabética.

Vs

H1: A distribuição da proporção de indivíduos fumadores e não fumadores não é idêntica dentro dos grupos com e sem Retinopatia Diabética.

3º Caso

H0: A distribuição da proporção de indivíduos de cada uma das faixa etária é idêntica dentro dos grupos com e sem Retinopatia Diabética.

Vs

H1: A distribuição da proporção de indivíduos de cada uma das faixas etárias não é idêntica dentro dos grupos com e sem Retinopatia Diabética.

	Qui-Quadrado	p-value
Sexo	1,162	0,217
Hábitos tabágicos	0,264	0,607
Faixa Etária	0,957	0,620

Tabela 11. Resultados do teste Qui-quadrado

- Selecção das variáveis para o modelo de Regressão Logística

- Regressão logística simples

Para avaliar a significância da Idade, Sexo, Hábitos tabágicos, Duração Diabetes em anos, Hb A1C, Colesterol Total, HDL, LDL, Triglicéridos, Creatinina, Peso, Altura, IMC, Pressão Arterial Sistólica e Pressão Arterial Diastólica sobre a probabilidade de um indivíduo ter Retinopatia Diabética recorreu-se à regressão logística pelo método de Forward: LR. Procedeu-se também à validação dos pressupostos por intermédio da análise gráfica dos resíduos e ao diagnóstico de casos influentes. Foram encontradas cinco observações candidatas a outliers que não foram retiradas do modelo final, uma vez que a sua remoção não melhorava a qualidade do ajustamento do modelo logístico.

Na selecção das variáveis explanatórias a incluir no modelo final, começámos por estimar, pelo método Enter, um modelo de regressão logística

simples para cada uma das variáveis em estudo e foram seleccionadas todas aquelas cujo p-value referente ao teste de Wald foi inferior a 0.05.

	B	S.E.	Wald	p-value	Exp(B)	I.C. a 95% para EXP(B)	
						Inferior	Superior
Sexo(1)	-0,747	0,610	1,497	0,221	0,474	0,143	1,567
Tabágicos(1)	-0,290	0,682	0,181	0,671	0,748	0,197	2,848
DuraçãoDiabetesanos	-0,073	0,057	1,642	0,200	0,929	0,830	1,040
HbA1C	2,918	0,496	34,571	0,000	18,496	6,994	48,916
ColesterolTotal	-0,007	0,009	0,602	0,438	0,993	0,976	1,010
HDL	0,008	0,026	0,100	0,751	1,008	0,958	1,062
LDL	0,017	0,017	0,977	0,323	1,017	0,983	1,053
Triglicéridos	-0,007	0,006	1,599	0,206	0,993	0,981	1,004
Creatinina	5,572	2,045	7,425	0,006	262,946	4,778	14470,432
IMC	0,069	0,089	0,594	0,441	1,071	0,899	1,276
PressãoArterialSistólica	0,021	0,021	0,979	0,323	1,021	0,980	1,064
PressãoArterialDiastólica	0,006	0,029	0,039	0,843	1,006	0,950	1,064
Glicémia Basal	-0,006	0,005	1,415	0,234	0,994	0,983	1,004
Constante	-32,861	6,794	23,398	0,000	0,000		

Tabela 12: Regressão logística simples pelo método Enter.

A regressão logística pelo método Enter revelou que: Sexo (B idade= -0,747; Wald=1,497; p-value= 0,221), Hábitos tabágicos (B Tabágicos= -0,290;

Wald=0,181; p-value= 0,671), Duração Diabetes em anos (B Duração Diabetes anos= -0,073; Wald=1,642; p-value= 0,200), HDL (B HDL= 0,008; Wald=0,100; p-value= 0,751), LDL (B LDL= 0,017; Wald=0,977; p-value= 0,323), Triglicéridos (B Triglicéridos= -0,007; Wald=1,599; p-value= 0,206), IMC (B IMC= 0,069; Wald=0,594; p-value= 0,441); Pressão Arterial Sistólica (B Pressão Arterial Sistólica= 0,021; Wald=0,979; p-value=0,323); Pressão Arterial Diastólica (B PressãoArterialDiastólica=0,006; Wald=0,039; p-value=0,843) e Glicémia Basal (B GlicémiaBasal=-0,006; Wald=1,415; p-value=0,234) não apresentaram um efeito estatisticamente significativo sobre a probabilidade de um indivíduo vir a ter Retinopatia Diabética.

No entanto, com o modelo ajustado, as variáveis: HbA1C (B HbA1C = 2,918; Wald=34,571; p-value< 0,001); Colesterol Total (B ColesterolTotal = -0,007; Wald= 0,602; p-value=0,438) e Creatinina (B Creatinina = 5,572; Wald=7,425; p-value = 0,006) apresentaram um efeito estatisticamente significativo sobre a probabilidade de um indivíduo vir a ter Retinopatia Diabética.

Posteriormente recorreu-se ao método Forward: LR para melhorar o modelo anterior.

		B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% I.C para EXP(B)	
							Inferior	Superior
1º Passo	HbA1C	2,089	0,299	48,681	0,000	8,076	4,491	14,522
	Constante	-18,173	2,462	54,500	0,000	,000		
2º Passo	HbA1C	2,230	0,340	43,044	0,000	9,296	4,776	18,094
	PressãoArterialSistolica	,035	0,015	5,652	0,017	1,036	1,006	1,066
	Constante	-24,330	4,087	35,431	0,000	0,000		
3º Passo	HbA1C	2,277	0,358	40,523	0,000	9,744	4,834	19,641
	Creatinina	2,722	1,325	4,222	0,040	15,214	1,134	204,122
	PressãoArterialSistolica	,032	0,015	4,442	0,035	1,033	1,002	1,064
	Constante	-26,575	4,483	35,140	0,000	,000		
4º Passo	HbA1C	2,417	0,375	41,548	0,000	11,211	5,376	23,379
	Triglicéridos	-,010	0,005	3,723	0,054	0,990	0,981	1,000
	Creatinina	2,961	1,396	4,495	0,034	19,309	1,251	298,138
	PressãoArterialSistolica	,038	0,015	6,034	0,014	1,038	1,008	1,070
	Constant	-27,295	4,440	37,792	0,000	0,000		

Tabela 13. Regressão logística simples pelo método Forward:LR.

Com o novo modelo ajustado e de acordo com o teste de Wald, apenas as variáveis Hb_A1C (B HbA1C = 2,417; Wald=41,548; p-value <0,001); Creatinina (B Creatinina =2,961; Wald=4,495; p-value= 0,034); Pressão Arterial Sistólica (B Pressão Arterial Sistólica= 0,038; Wald=6,034; p-value=0,014) apresentaram um efeito estatisticamente significativo sobre a probabilidade de um indivíduo vir a ter Retinopatia Diabética. Note-se que a coluna Exp(B) é a exponencial dos coeficientes do modelo e estimam o rácio de probabilidade da variável dependente por unidade da variável independente.

Neste caso, o rácio da probabilidade de um indivíduo vir a ter Retinopatia Diabética é de 11,211 por cada unidade de Hb A1C, ou seja, o risco de um indivíduo ter Retinopatia Diabética aumentam cerca de 1021,1%

por cada unidade de HbA_{1c} ($100 \times [11,211 - 1]$), o que significa que por cada unidade de Hb A_{1c}, o risco de um indivíduo vir a ter Retinopatia Diabética aumenta cerca de 10 vezes. De um modo semelhante temos que a probabilidade de um indivíduo vir a ter Retinopatia Diabética é de 19,309 por cada unidade de Creatinina, ou seja, o risco de um indivíduo ter Retinopatia Diabética aumentam cerca de 1830,9% por cada unidade de Creatinina ($100 \times [19,309 - 1]$), o que significa que por cada unidade de Creatinina, o risco de um indivíduo vir a ter Retinopatia Diabética aumenta cerca de 18 vezes. Finalmente a probabilidade de um indivíduo vir a ter Retinopatia Diabética é de 1,038 por cada unidade de Pressão Arterial Sistólica, ou seja, o risco de um indivíduo ter Retinopatia Diabética aumentam cerca de 3,38% por cada unidade de Pressão Arterial Sistólica ($100 \times [1,038 - 1]$).

De acordo com os testes de “Omnibus” (Omnibus Test = 98,037; $p < 0,001$) e “Hosmer and Lemeshow” (Hosmer and Lemeshow = 14,932, $p\text{-value} = 0,060$) o modelo ajusta-se bem aos dados.

O modelo de regressão logística foi também usado para classificar os sujeitos amostrados, observando-se uma percentagem de classificação correcta de 87%. A sensibilidade do modelo foi de 94,3%, isto é, o modelo classifica correctamente 94,3% dos indivíduos com Retinopatia Diabética (sucesso). A especificidade do modelo é 45,9%, ou seja, o modelo classifica correctamente 45,9% dos indivíduos sem Retinopatia Diabética (insucesso). Finalmente, foi ainda constatado que o modelo ajustado apresenta uma capacidade discriminante excelente (ROC c = 0,924; $p\text{-value} < 0,001$)

Após a análise anterior podemos concluir que um possível modelo que permite estimar a probabilidade $\hat{\pi}$ de um indivíduo ter Retinopatia Diabética é dado de acordo com a seguinte lei:

$$\hat{\pi} = \frac{1}{1 + e^{-(-27,295 + 2,417 \cdot \text{HbA1C} - 2,961 \cdot \text{Creatinina} + 0,038 \cdot \text{Pressão Arterial Sistólica})}}$$

V- DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objectivo geral estimar a Prevalência da Retinopatia Diabética numa população de Diabéticos Tipo 2 seguidos numa Unidade de Cuidados de Saúde Primários, no distrito de Lisboa.

Como objectivos específicos foram identificados e analisados os Factores de Risco mais conhecidos para o desenvolvimento e progressão da Retinopatia Diabética.

Para o efeito optou-se por um estudo descritivo observacional transversal, tendo sido a recolha de dados obtida pelos registos clínicos dos Médicos de Clínica Geral respectivos.

As principais características que definem este estudo são:

- ter sido realizado numa amostra populacional do distrito de Lisboa, que conjuga população rural e urbana, proporcionando maior riqueza de dados;
- ser um estudo descritivo da taxa de Prevalência da Retinopatia Diabética de doentes Diabéticos Tipo 2 seguidos numa Unidade de Cuidados de Saúde Primários. Destacando aqui o papel fundamental do médico de Medicina Geral e Familiar, quer para o controlo metabólico e dos factores de risco associados, quer para a referenciação a outras especialidades, em particular à Oftalmologia;
- ser um estudo sobre o risco conferido pelos Factores de Risco sistémicos para o desenvolvimento da Retinopatia Diabética na população estudada.

Para a sua elaboração a amostra foi obtida de forma aleatória (tendo em conta os critérios de inclusão e exclusão), sendo caracterizada por:

- ter uma dimensão suficiente para garantir a validade do estudo;
- ser constituída por indivíduos cuja probabilidade de cada um ser escolhido para formar parte do estudo ser igual à dos não eleitos.

O cumprimento das premissas acima referidas foi fundamental para proporcionar uma maior validade ao estudo, no entanto, não está isento de dificuldades e de possível viés.

De acordo com os resultados concluiu-se que a Prevalência da Retinopatia Diabética da amostra seleccionada foi de 14,7%. Esta prevalência é comparável à encontrada no estudo dos Médicos Sentinela em 2006, que foi de 11,4%, todavia, destaca-se a tendência crescente do seu valor⁶³.

No presente estudo, as mulheres representaram 64,9% do grupo de indivíduos com RD. Esta maior prevalência da RD no sexo feminino poderá dever-se ao facto das mulheres visitarem de forma mais assídua o seu médico de família, contudo, a diferença entre sexos e a sua distribuição na RD não é estatisticamente significativa.

Segundo os resultados apresentados a mediana das variáveis: Hb A1C, Pressão Arterial Sistólica, Glicémia basal, Colesterol total, IMC, Creatinina e Idade de diagnóstico da Diabetes dos indivíduos com resultado positivo para Retinopatia Diabética é superior à observada para os indivíduos com resultado negativo para a RD, o que está de acordo com a maioria dos estudos já realizados^{47,91, 97}.

Neste estudo não se comprova o que a maioria dos estudos revela, ou seja, nesta amostra populacional, a Duração da Diabetes é superior nos indivíduos sem RD.

No entanto, pode concluir-se pelos resultados deste estudo, que a idade de início da Diabetes Tipo 2, ou seja, o momento do diagnóstico da doença, é superior naqueles indivíduos com RD, podendo este facto dever-se à natureza assintomática da Diabetes até estádios mais avançados, conduzindo ao atraso do seu diagnóstico.

Em relação às variáveis sexo, faixa etária e hábitos tabágicos (variáveis qualitativas) a distribuição da mesma pelos dois grupos de indivíduos (com RD/sem RD) não apresentou diferenças estatisticamente significativas.

Após o tratamento dos dados obteve-se um modelo de regressão logística criado pelas variáveis Hb A1C, Pressão Arterial Sistólica e Creatinina, uma vez que foram as únicas variáveis que apresentaram um efeito estatisticamente significativo sobre a probabilidade de um indivíduo vir a ter Retinopatia Diabética.

Segundo este modelo, para esta amostra populacional, por cada aumento de unidade (%) de Hb A1C, o risco de um indivíduo vir a desenvolver Retinopatia Diabética aumenta cerca de 10 vezes.

De um modo semelhante, por cada aumento de unidade de Creatinina, o risco de um indivíduo vir a ter Retinopatia Diabética aumenta cerca de 18 vezes.

Finalmente, o risco de um indivíduo ter Retinopatia Diabética aumenta cerca de 3,38% por cada unidade de Pressão Arterial Sistólica.

Em suma, o modelo de regressão logística criado é um bom modelo, porque permite classificar correctamente 87% dos indivíduos da amostra, com uma sensibilidade de 94,3% (com Retinopatia Diabética).

A especificidade do modelo é de 45,9%, ou seja, o modelo classifica correctamente 45,9% dos indivíduos sem Retinopatia Diabética (insucesso). Finalmente, foi ainda constatado que o modelo ajustado apresenta uma capacidade discriminante excelente (ROC c = 0,924; p-value <0,001).

Após a análise anterior podemos concluir que um possível modelo que permite estimar a probabilidade $\hat{\pi}$ de um indivíduo ter Retinopatia Diabética nesta amostra populacional é dado de acordo com a seguinte lei:

$$\hat{\pi} = \frac{1}{1 + e^{-(-27,295 + 2,417 \cdot \text{HbA1C} - 2,961 \cdot \text{Creatinina} + 0,038 \cdot \text{Pressão Arterial Sistólica})}}$$

Da aplicação do modelo encontrado podemos estimar que:

Controlo Metabólico	P.A.S. (mmHg)	Hb A1C (%)	Creatinemia (mg/dl)	$\hat{\pi}$ (probabilidade de RD)
Bom Controlo	120 < P.A.S. < 139	5,5 < Hb A1C < 6,5	0,5 < Creatinina < 0,9	0,00035 < $\hat{\pi}$ < 0,026
Intermédio	140 < P.A.S. < 149	7 < Hb A1C < 7,5	1,0 < Creatinina < 1,1	0,109 < $\hat{\pi}$ < 0,438
Mau Controlo	150 < P.A.S. < 160	8 < Hb A1C < 10	1,2 < Creatinina < 1,5	0,785 < $\hat{\pi}$ < 0,999

Em suma, para esta amostra populacional através da aplicação do modelo obtido estatisticamente, o risco de vir a ter RD varia de 0.035% a 2.6%, se tiver um bom controlo metabólico.

Caso um indivíduo tenha um controlo intermédio, a probabilidade de vir a desenvolver RD será de 10.9% a 43.8%.

Se, pelo contrário, tiver um mau controlo metabólico, exemplificado com os valores acima na tabela, a probabilidade de vir a desenvolver RD estará compreendida entre 78.5% e 99.9%.

Limitações do estudo

Este estudo pretendeu de forma criteriosa dar rigor aos resultados, pelo que nos parece oportuno definir algumas limitações do estudo:

a) Em relação à eleição da amostra

Os doentes diabéticos Tipo 2 do estudo foram seleccionados a partir dos doentes incluídos no sistema de registo do Centro de Saúde. É provável que existam doentes diabéticos Tipo 2 que, embora sejam seguidos e controlados no Centro de Saúde, não estejam incluídos na lista obtida por deficiências do sistema de registo.

Por outro lado, a amostra seleccionada representa os doentes que são seguidos de forma regular na consulta do Médico de Medicina Geral e Familiar. Esta premissa exclui os doentes controlados no hospital e os doentes não

cumpridores que não vão de forma regular à consulta com o seu médico de família.

b) Em relação aos sistemas de registo/recolha de informação

A informação para a realização do estudo foi obtida a partir dos registos informatizados existentes (história clínica informatizada – programa Medicine One). Isto pode supor que, em alguns casos, haja deficiência de informação, já que a intenção do médico que regista a história é a atenção clínica habitual e não um registo específico para um estudo de investigação.

c) Parâmetros em falta

-A microalbuminúria e a Retinopatia Diabética são ambas expressões de lesão microvascular e aparecem juntas como predictoras de eventos macrovasculares.

Através da análise dos registos clínicos não foi possível obter o parâmetro microalbuminúria, mas apenas a creatinina que é um parâmetro mais grosseiro do mau funcionamento renal, no entanto a sua alteração já implica que haja microalbuminúria subjacente³¹.

-O tratamento da diabetes com insulina também não foi considerado. Este parâmetro tem importância segundo os estudos mencionados na possível progressão da RDNP a RDP, mas, neste caso, como não tínhamos o objectivo de segmentar a RD, não analisámos esta variável.

VI- CONCLUSÃO

O número de doentes diabéticos da população portuguesa tem vindo a aumentar nos últimos anos, sendo actualmente motivo de especial atenção pelo grande número de complicações acompanhantes e seu impacto na economia nacional.

Este estudo foi elaborado com o intuito de proporcionar mais dados epidemiológicos aos escassos estudos existentes em relação à Prevalência da Retinopatia Diabética e, de algum modo, fazer uma actualização sobre esta matéria.

Também foi feita uma revisão dos Factores de Risco para desenvolvimento e progressão da RD, uma vez que conhecer em profundidade os factores de risco que levam ao desenvolvimento da Retinopatia Diabética e actuar sobre eles é uma forma de prevenção essencial para esta doença epidémica.

Não obstante, devido à carência deste tipo de informação na comunidade, este estudo pode funcionar como estudo piloto para posteriores estudos a nível nacional.

Segundo a revisão da literatura realizada, foram seleccionadas uma série de variáveis consideradas como factores de risco para o desenvolvimento e progressão da Retinopatia Diabética.

Todas as variáveis foram analisadas estatisticamente e relacionadas individualmente com a existência ou não de Retinopatia Diabética.

De uma forma sumária destacamos as principais conclusões do estudo, uma vez que alguns pontos merecem especial atenção e poderão num futuro

necessitar de actuações específicas a nível de política sanitária devido ao facto da Diabetes Mellitus e suas complicações serem enquadradas no contexto de um problema de Saúde Pública:

- aumento da Prevalência da RD comparada com estudos anteriores⁶³, todavia, apresenta um valor inferior à maioria dos estudos internacionais⁹⁹⁻¹⁰¹

- a idade de início da doença, ou seja, o momento do diagnóstico foi mais tardia, nos indivíduos com RD. Este ponto chama-nos a atenção para a natureza assintomática da RD até estádios mais avançados e para a eficácia comprovada de uma intervenção precoce, sendo essencial a consulta regular ao oftalmologista para rastreio;

- o grupo etário mais afectado pela RD foi dos 70 aos 90 anos (representando 56,8% da amostra), podendo ser considerada uma população que merece uma especial atenção, assim como dos 50 aos 70 anos, cuja proporção nesta amostra alcançou 40,5% dos indivíduos com RD. Atendendo ao facto de que este grupo etário terá uma esperança média de vida superior ao grupo maioritário, deverá também receber especial atenção;

- os factores de risco que se relacionaram neste estudo de forma estatisticamente significativa com a RD foram a HbA1C, Pressão Arterial Sistólica e Creatinina;

- não houve uma relação com significância estatística entre a RD e os outros factores de risco, provavelmente por causa do controlo farmacológico dos mesmos, pelo que pode ser considerado um viés e, ao mesmo tempo, sinal de bom controlo metabólico;

- os factores de risco que obtiveram uma relação fortemente positiva com a RD nesta amostra populacional foram a glicemia basal e a Hb A1C, o colesterol total e o HDL;

- de acordo com o modelo de regressão logística simples obtido foi possível classificar o risco de um indivíduo desta amostra vir a desenvolver RD. Logo, se tiver um bom controlo metabólico, o risco de vir a ter RD poderá variar de 0.035% a 2.6%.

Se, pelo contrário, tiver um mau controlo metabólico, a probabilidade de vir a desenvolver RD estará entre 78.5% e 99.9%, o que permite mais uma vez dar relevância à necessidade iminente de monitorizar e tratar os factores de risco da RD.

Este modelo adequa-se à população estudada, mas com a realização de estudos em maior escala será possível desenvolver um *score* nacional para o risco de desenvolver RD, segundo o controlo metabólico respectivo.

Neste sentido, incentivar o tratamento precoce implica, inevitavelmente, falar de Medicina Preventiva, ou seja, é imprescindível um conhecimento exaustivo da população alvo e dos recursos humanos e materiais existentes, para elaborar um plano de intervenção adequado.

VII- BIBLIOGRAFIA

- Citações em nota

¹Frank, RN - Diabetic retinopathy. 2004

²Broadbent, DM - Prevalence of diabetic eye disease. 1999

³Sjolie, AK - Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe. 1997

⁴Wong, T - Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. 2006

⁵Kristinsson, JK- Diabetic retinopathy, screening and prevention of blindness. 1997

⁶The Diabetic Retinopathy Study Research Group - Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy.1981

⁷Fagot-Campagna, A - Non-insulin treated diabetes. 2001

⁸CNAMTS (Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés) - In rapport sur la démographie en Ophtalmologie. 2004

⁹ Diabetes care and research in Europe - The Saint Vincent declaration. 1990

¹⁰Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (ALFEDIAM).

¹¹American Academy of Ophthalmology Retina Panel - Diabetic retinopathy.2008

¹²Guia sobre Prática Clínica na Diabetes – Recomendações para a Prática Clínica. 2008

¹³Zimmet, P - Type II diabetes and epidemiological overview.1983

¹⁴Klein, R - Visual impairment in diabetes.1984

¹⁵ Eppens, MC -. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. 2006

¹⁶Cowie, CC - Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. 2006

¹⁷American Association of Clinical Endocrinologists. State of Diabetes Complications in America. 2006

- ¹⁸N, Mitchel P, Wong TY. Diabetic retinopathy. Lancet 2010;376:124-36
- ¹⁹Pinhas-Hamiel, O -The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. 2005
- ²⁰Urakami, T - Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in children as detected by urine glucose screening in the Tokyo metropolitan area. 2005
- ²¹Wei, JN - National surveillance for type 2 diabetes mellitus in Taiwanese children. 2003
- ²²Fagot-Campagna, A - Type 2 diabetes among North American children and adolescents. 2000
- ²³McMahon, SK - Increase in type 2 diabetes in children and adolescents in Western Australia. 2004
- ²⁴Kaufman, FR - Type 2 diabetes mellitus in children and youth. 2002
- ²⁵Zimmet, P - Type II (non insulin dependent) diabetes, an epidemiological overview. 1982
- ²⁶Rich, SS - Epidemiology of IDDM, is it needed? 1989
- ²⁷Fuller, JH - Recent developments in diabetes epidemiology in Europe.1992
- ²⁸WHO/IDF Europe.Diabetes - Care and research in Europe.1990
- ²⁹Diabetes Control and Complications Trial Research Group - The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy. 1995
- ³⁰The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. 1993
- ³¹Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group - Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. 2000
- ³²Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group - Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. 2002

- ³³Lyons, TJ - Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. 2004
- ³⁴Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) - Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. 1999
- ³⁵Diabetic Retinopathy Study Research Group - Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy. 1987
- ³⁶Diabetic Retinopathy Study Research Group - Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. 1979
- ³⁷Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group - Early photocoagulation for diabetic retinopathy. 1991
- ³⁸Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. 1991
- ³⁹Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group - Fluorescein angiographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. 1991
- ⁴⁰Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group - Photocoagulation for diabetic macular edema. 1985
- ⁴¹Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group - Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. 1987
- ⁴²Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group - Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy. 1987
- ⁴³Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group - Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. 1985
- ⁴⁴Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group - Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. 1988
- ⁴⁵Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group - Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. 1988
- ⁴⁶Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group - Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. 1990
- ⁴⁷UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group - Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. 1998

- ⁴⁸UK Prospective Diabetes Study Group - Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. 1998
- ⁴⁹UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group - Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. 1998
- ⁵⁰Cunha-Vaz, JG - Retinopatia Diabética. 1992
- ⁵¹Stitt, AW - Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurism development in diabetic patients. 1995
- ⁵²International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale - Detailed Table. 2002
- ⁵³Wilkinson, CP - Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. 2005
- ⁵⁴Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group - Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. 1995
- ⁵⁵James, M - Cost effectiveness analysis of screening for sight threstening diabetic eye disease. 2000
- ⁵⁶GER-Grupo de estudos de Retina e Grupo Português de Retina e Vítreo - Guidelines Retinopatia Diabética. 2009
- ⁵⁷Henriques, J - O que é a doença. 2006
- ⁵⁸Lueder, GT - Screening for retinopathy in the pediatric patient with type 1 diabetes mellitus. 2005
- ⁵⁹Diabetes Prevention Program - The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes. 2007
- ⁶⁰Castanheira-Dinis, A - Boas Práticas em Oftalmologia. 2008
- ⁶¹Varma, R - Prevalence of diabetic retinopathy in adult Latinos. 2004
- ⁶²West, SK - Diabetes and diabetic retinopathy in a Mexican-American population. 2001
- ⁶³Diabetes. Factos e números 2009 - Relatório Anual do Observatório Nacional de Diabetes. 2009
- ⁶⁴Diabetes Control and Complications Trial Research Group - Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. 1995

⁶⁵Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group - Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. 2000

⁶⁶Diabetes Control and Complications Trial Research Group - The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. 1995

⁶⁷Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group - Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. 2002

⁶⁸UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group - Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. 1998

⁶⁹Kohner, EM - Relationship between the severity of retinopathy and progression to photocoagulation in patients with Type 2 diabetes. 2001

⁷⁰Wong, TY - Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes. 2008

⁷¹Davis, MD - Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss. 1998

⁷²Riechard, P - Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose level. 1996

⁷³Conway, BN - Prediction of proliferative diabetic retinopathy with hemoglobin level. 2009

⁷⁴UK Prospective Diabetes Study Group - Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. 1998

⁷⁵Snow, V - The evidence base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus. 2003

⁷⁶van Leiden, HA - Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy. 2002

⁷⁷Klein, R - The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes. 2002

⁷⁸Lyons, TJ - Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. 2004

⁷⁹Davis, MD - Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss. 1998

- ⁸⁰Klein, R - The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes. 2002
- ⁸¹Krolewsky, AS - Risk of proliferative retinopathy in juvenile onset type I diabetes. 1986
- ⁸²Mitchell, P - Development and progression of diabetic eye disease in Newcastle. 1985
- ⁸³Mitchell, P - Prevalence of diabetic retinopathy in an older community. 1998
- ⁸⁴Orchard, TJ - Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. 1990
- ⁸⁵Klein, R - The epidemiology of ocular problems in diabetes mellitus. 1992
- ⁸⁶Nielsen, NV - The prevalence and causes of impaired vision in diabetics. 1982
- ⁸⁷The Croc Collaborative Study Group - Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. 1984
- ⁸⁸Holman, RR - Prevention of deterioration of renal and sensory-nerve function by more intensive management of insulin-dependent diabetic patients. 1983
- ⁸⁹Dal Jogensen, K - Effect of near normoglycemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy. 1986
- ⁹⁰Lauritzen, I - Effect of one year near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-depending diabetics. 1983
- ⁹¹The Diabetes Control and Complications Trial Research Group - The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression on long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. 1993
- ⁹²The Diabetes Control and Complications Trial Research Group - Effect of intensive diabetes therapy on the development and progression neuropathy. 1985
- ⁹³The Diabetes Control and Complications Trial Research Group - Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy. 1995
- ⁹⁴The Diabetes Control and Complications Trial Research Group - Early worsening of diabetic retinopathy. 1998
- ⁹⁵The Diabetes Control and Complications Trial Research Group - Life-time benefits and costs of intensive therapy as practiced in the DCCT. 1997
- ⁹⁶Orchard, TJ - Factors associated with avoidance of severe complications after 25 years of IDDM. 1990

- ⁹⁷UK Prospective Diabetes Study Group - Effect of intensive blood-glucose control with merformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. 1998
- ⁹⁸Klein, R - The incidence of macular oedema. 1989
- ⁹⁹Sanchez, J - Estudio epidemiológico sobre prevalencia de retinopatía diabética simple y ceguera en una población diabética. 1991
- ¹⁰⁰Bontempelli, C - Retinopatía diabética e diabetes tipo II. 1984
- ¹⁰¹Fakuda, M - Diabetic Microangiopathy. 1983
- ¹⁰²White, NH - Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus. 2008
- ¹⁰³White, NH - Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes mellitus on 10-year progression of retinopathy. 2008
- ¹⁰⁴Klein, R - The epidemiology of diabetic retinopathy. 2010
- ¹⁰⁵Liu, QZ - Glycated haemoglobin, plasma glucose and diabetic retinopathy: cross-sectional and prospective analyses. 1987
- ¹⁰⁶Cheung, N - Is diabetic retinopathy an independent risk factor for ischemic stroke? 1993
- ¹⁰⁷Goldstein, DE - Glycemic control and development of retinopathy in youth-onset insulin-dependent diabetes mellitus. 2007
- ¹⁰⁸Kollartis, CR - Diabetic retinopathy and insulin therapy in rural diabetic population. 1984
- ¹⁰⁹Klein, R - Epidemiology of Diabetic Retinopathy. 2008
- ¹¹⁰Lauritzen, T - Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. 1993
- ¹¹¹Jerneld, B - The prevalence of retinopathy in insulin dependent juvenil - onset diabetes mellitus. 1984
- ¹¹²Jerneld, B - Prevalence of retinopathy in diabetes treated with oral antihyperglycaemic agents. 1985
- ¹¹³Rogers, S - Retinal arteriolar caliber predicts incident retinopathy. 2008
- ¹¹⁴Klein, R - The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. 2008
- ¹¹⁵Nelson, RG - Proliferative retinopathy in NIDDM. Incidence and risk factors in Pima Indians. 1989

- ¹¹⁶Janka, HU - Impact of blood pressure on diabetic retinopathy. 1989
- ¹¹⁷UKPDS - Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. 1998
- ¹¹⁸Holman, RR -Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. 2008
- ¹¹⁹Lewis, EJ - The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. 1993
- ¹²⁰Chase, HP - Angiotensin converting enzyme inhibitor treatment for young normotensive diabetic subjects. 2008
- ¹²¹Chaturvedi, N - Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with tipe 1 diabetes. 1998
- ¹²²UKPDS - Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. 1998
- ¹²³Klein, R - Relationship of diabetic retinopathy to management of diabetes. 1982
- ¹²⁴Kostraba, JN - The epidemiology of diabetes complications Study. 1991
- ¹²⁵Massoud, R - Retinopathy and microalbuminuria in type II diabetic patients. 2004
- ¹²⁶Cruickshanks, KJ - The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. 1993
- ¹²⁷Krempf, M - Microalbuminuria is not a marker of diabetic retinopathy. 1987
- ¹²⁸Davidorf, FH - Diabetic retinopathy during pregnancy. 1993
- ¹²⁹Chew, EY - Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. 1996
- ¹³⁰Howard-Williams, J - Polyunsaturated fatty acids and diabetic retinopathy. 1985
- ¹³¹Lyons, TJ - Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. 2004
- ¹³²Hifnawy, MAM - Risk factors for diabetic retinopathy. 1995
- ¹³³Donaghue, KC - Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? 2003

- ¹³⁴The Diabetes Control and Complications Trial Research Group - Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes. 2000
- ¹³⁵ Klein, BE - Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. 1990
- ¹³⁶ Marshall, G - Factors influencing the onset and progression of diabetic retinopathy in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. 1993
- ¹³⁷ Wang, S - Alcohol and eye diseases. 2008
- ¹³⁸ Moss, SE - The prevalence and incidence of lower extremity amputation in diabetic population. 1992
- ¹³⁹ Useros A - Prevalencia de la diabetes mellitus en la provincia de Valladolid. 1988
- ¹⁴⁰ Alcolado, J - Genetics of diabetic complications. 1998
- ¹⁴¹ Leslie, RD - Diabetic Retinopathy in identical twins. 1982
- ¹⁴² Liew, G - The Role of Genetics in Susceptibility to Diabetic retinopathy. 2009
- ¹⁴³ Scialdone, A - Asymmetric diabetic retinopathy. 1991
- ¹⁴⁴ Puglioli, R - Influence of myopia in diabetic retinopathy. 1988
- ¹⁴⁵ Cagigrigoriu, E - Miopia and diabetic retinopathy. 1989
- ¹⁴⁶ Klein, R - The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. 1989
- ¹⁴⁷ Kempen, JH - The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. 2004
- ¹⁴⁸ Laatikainen, LT - Ocular complications in young adults with insulin-dependent diabetes mellitus since childhood. 1993
- ¹⁴⁹ Klein, R - Prevalence of diabetes Mellitus in Southern Wisconsin. 2007
- ¹⁵⁰ Aiello, LM - Nonocular clinical risk factors in the progression of diabetic retinopathy. 1983
- ¹⁵¹ Anand, N - A study of diabetic eye disease in the diabetic population of AGRA district. 1988
- ¹⁵² Bandellof, H - Prevalenza della retinopatia diabetica nella regione Lombardia. 1988
- ¹⁵³ Bandford, D - Longitudinal study of visual functions in young insulin dependent diabetics. 1993

- ¹⁵⁴ Charles, MA - Glycaemic control and development of retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a longitudinal study. 1998
- ¹⁵⁵ Cathelineau, B - Epidemiology of ocular complications in diabetes. 1993
- ¹⁵⁶ El Hifnawy, MAM - Risk factors for diabetic retinopathy: Univariate and multivariate analysis. 1992
- ¹⁵⁷ Goldstein, D - Glycemic control and development of retinopathy in youth-onset insulin-dependent diabetes. 1993
- ¹⁵⁸ Graur, M - Associated Factors to Hypertension and Retinopathy in Type II Diabetes. 1992
- ¹⁵⁹ Grey, RHB - Ophthalmic survey of diabetic clinic. 1983
- ¹⁶⁰ Herriot, WJ - Diabetic retinopathy in a natural population. 1983
- ¹⁶¹ Hurel, S - Which factors are linked with progression to worsening diabetic retinopathy? 1993
- ¹⁶² Klein, R - Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? 1993
- ¹⁶³ Khoner, EM - Prevalence of diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes in the United Kingdom Prospective Diabetes Study. 1993
- ¹⁶⁴ Moriarty, BJ - Diabetic maculopathy in Jamaican population. 1989
- ¹⁶⁵ Patel, V - Clinical risk factors in the progression of background diabetic retinopathy. 1992
- ¹⁶⁶ Roysarkar, TK - Effect of Insulin Therapy on Progression of Retinopathy in Non-insulin-dependent. 1993
- ¹⁶⁷ Sigismondi, C - La retinopatía diabética. 1992
- ¹⁶⁸ Stratton, IM - Progression of diabetic retinopathy over six years in patients studied in the UK Prospective Diabetes Study. 1993
- ¹⁶⁹ Weitzman, S - Detection of diabetic retinopathy in the community. 1993
- ¹⁷⁰ Khoner, EM - Diabetic retinopathy at diagnosis of noninsulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. 1998
- ¹⁷¹ Pastor, JC - El diabético de alto riesgo. 1980

¹⁷²Varma, R - From a population to patients: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. 2008

¹⁷³Klein, R - The Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. 1995

¹⁷⁴Dwyer, MS - Incidence of diabetic retinopathy and blindness. 1985

¹⁷⁵Kim, HK - Development and progression of diabetic retinopathy in Koreans with NIDDM. 1998

¹⁷⁶Tudor, SM - Incidence and progression of diabetic retinopathy in Hispanics and non-Hispanic Whites with type 2 diabetes. 1998

¹⁷⁷Falcão, IM - Estudo de Prevalência da diabetes e das suas complicações numa coorte de diabéticos portugueses. 2008

- Referências Bibliográficas:

- Aiello LM, Rand L, Briones JC, Weiss JN, Wafai MZ. Nonocular clinical risk factors in the progression of diabetic retinopathy. *Diabetic Retinopathy*. New York. 1983;21-32.

- Alcolado J. Genetics of diabetic complications. *Lancet* 1998;35 (9098):230-231.

- American Academy of Ophthalmology Retina Panel. Preferred practice pattern: Diabetic retinopathy (www.aao.org/ppp, 2008).

- American Association of Clinical Endocrinologists State of Diabetes Complications in America. (www.aace.com/newsroom/press/2007/images/DiabetesComplicationsReport_FINAL.pdf).

- Anand N, Singh YP, Pandey DN, Satsangui SK, A study of diabetic eye disease in the diabetic population of AGRA district . India. *Acta XXVth Int Congr Ophthalmol. BLODI Roma (Italy)*. 1996 May 4-10. Kugler and Ghedini 1988;1:692-694.

- Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (ALFEDIAM) (www.alfediam.org)

- Bandellof, Modorati G, Menchini U. Prevalenza della retinopatia diabetica nella regione Lombardia . *Ann Ottamol Clin Ocul*. 1988;114: 383-395.

- Bandfordd, North RV, Dolben J, Owens D. Longitudinal study of visual functions in young insulin dependent diabetics. EASDEC April 1993.
- Bontempellic D, Righi I, Scoccianti L, Tonelli C. Retinopatia diabética e diabete tipo II, Ann Ottamol Clin Ocul. 1994;110:635-661.
- Broadbent DM, Scott JA, Vora JP, Harding SP. Prevalence of diabetic eye, 1999;13 (Pt 2): 160–5.
- Cagigrigoriu E, Bochi R, Alberti A. Miopia and diabetic retinopathy., Bol Ocul. 1989;68(supl. 4): 155-258.
- Castanheira-Dinis A., Boas Práticas em Oftalmologia 2008 – Elementos Clínicos de avaliação e Referênciação, Direcção de Serviços de Cuidados de Saúde/Comissão da Coordenação do Programa Nacional para a Saúde da Visão.
- Cathelineau B, Delcourt , Jellal M, Papoz I, Cathelineau G. Epidemiology of ocular complications in diabetes: Multicentric prospective study. CODIAB. EASDEC. April 1993.
- Charles MA, Allaguy H, Guvenli Z, Virally M, Tielmans D, Assayag M, Warnet A, Lubetzki J. Glycaemic control and development of retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a longitudinal study. Diabet Med. 1998;15(2): 151-5.
- Chase HP, Gardg SK, Harris S. Angiotensin converting enzyme inhibitor treatment for young normotensive diabetic subjects: a two year trial. An Ophthalmol. 1993;25:284-289.
- Chaturvedi N, Sjulie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, Rogulja-Pepeonik Z, Fuller JH. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with tipe 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB. Controlled Trial of Lisinopril in insulin-dependent Diabetes Mellitus. Lancet. 1998;351(9095):28-31.
- Cheung N, Mitchel P, Wong TY. Diabetic retinopathy. Lancet 2010;376:124-36
- Cheung N, Rogers S, Couper DJ, Klein R, Sharrett AR, Wong TY. Is diabetic retinopathy an independent risk factor for ischemic stroke? Stroke 2007;38: 398-401.
- Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy; Early Treatment Diabetic Retinopathy (ETDRS) report 22. Arch Ophthalmol. 1996;114:1079.

- CNAMTS (Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés).In rapport sur la démographie en Ophtalmologie de 2000–2020. Publicado em 2004. (www.ameli.fr)
- Conway BN, Miller RG, Klein R, Orchard TJ. Prediction of proliferative diabetic retinopathy with hemoglobin level. Arch Ophthalmol 2009;127:1494-99.
- Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. Diabetes Care 2006;29:1263-8.
- Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss E. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Ophthalmology. 1993; 100: 862-867.
- Cunha-Vaz J.G., Retinopatia Diabética, Cap. 3, Ed. Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, Coimbra, 1992; 31-58.
- Dal Jørgensen K, Brinch Hansen O, Hansen KF, Sandvik I, Aagaard O, Akers Diabetes Group: Effect of near normoglycemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy. The Oslo study. Br Med. 1986;293:1185-89.
- Davidorf FH, Chambers RB. Diabetic retinopathy during pregnancy. Clin Perinatol (USA). 1993;20(3):571-581.
- Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 18. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998;39:233-52.
- Diabetes. Factos e números 2009. Relatório Anual do Observatório Nacional de Diabetes, Estudo de Prevalência da Diabetes e suas complicações numa coorte de pessoas com Diabetes – Médicos Sentinela; INSA.
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med 2000;342:381-9.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Ophthalmology 1995;102:647-61
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of

retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995;44:968-83.

- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-9.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995;44:968-83.
- Diabetes care and research in Europe: The Saint Vincent declaration. *Diabet Med* 7:360,1990.
- Diabetic Retinopathy Study Research Group. Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. The third report from the Diabetic Retinopathy Study. *Arch Ophthalmol* 1979;97:654-5.
- Diabetic Retinopathy Study Research Group. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic Retinopathy Study report number 14. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:239-53.
- Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1644-52.
- Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial--Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 3. *Ophthalmology* 1988a;95:1307-20.
- Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Clinical application of results of a randomized trial--Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 4. *Ophthalmology* 1988b;95:1321-34.
- Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 5. *Arch Ophthalmol* 1990;108:958-64.
- Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, et al. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003; 26: 1224–29.

- Dwyer MS, Melton LJ, Ballard DJ. Incidence of diabetic retinopathy and blindness: A population - based study in Rochester. Minnesota. *Diabetes Care* 1985; 8:316-322.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 2. *Ophthalmology* 1987a;94:761-74.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 3. *Int Ophthalmol Clin* 1987b;27:254-64.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98:766-85.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology* 1991a;98:741-56.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fluorescein angiographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 13. *Ophthalmology* 1991b;98:834-40.
- Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care* 2000;23: 1084–91.
- El Hifnawy MAM, Fadel AM, Atiea JA. Risk factors for diabetic retinopathy: Univariate and multivariate analysis. *Saudi J Ophthalmol.* 1992;6:3-9.
- Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care* 1999;22:99-111
- Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1300-6.
- Falcão, IM and col. Estudo de Prevalência da diabetes e das suas complicações numa coorte de diabéticos portugueses: um estudo na Rede Médicos-Sentinela. *Port Clin Geral* 2008;24:679-92.

- Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000; 136:664-72.
- Fagot-Campagna A, Romon I, Poutignat N, Bloch J. Non-insulin treated diabetes: Relationship between disease management and quality of care. The Entred study, 2001. *Rev Prat* 2007;57: 2209–16.
- Fakuda M. Follow-up studies of diabetic retinopathy in Japan. In: Diabetic Microangiopathy. Abe H, Hoshi M. Proceedings of the International Symposium on epidemiology of diabetic microangiopathy, Osaka, March 18-20, 1982 Karger S Basel, München, Paris 1983;307-316.
- Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1144–55.
- Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004;350:48–58.
- Fuller JH. Recent developments in diabetes epidemiology in Europe. *World Health Stat Q (Switzerland)*. 1992; 45(4):350-4.
- GER- Grupo de estudos de Retina e Grupo Português de Retina e Vítreo da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia. Guidelines Retinopatia Diabética 2009, Dezembro.
- Goldstein DE, Blinker KJ, Ide CH, Wilson R, Wiedmeyer HM Little RR, England JD, Eddy M, Hewett JE, Anderson SK. Glycemic control and development of retinopathy in youth-onset insulin-dependent diabetes mellitus. Results of a 12-year longitudinal study- *Ophthalmology* 1993a;100(8): 1125-1132.
- Goldstein D E, Blinder K J, Ide Ch. Wilson R J. Glycemic control and development of retinopathy in youth-onset insulin-dependent diabetes mellitus - *Ophthalmology* 1993b; 100:1125-1130.
- Graur M., Buzuleacm., Botnariu G., Associated Factors to Hypertension and Retinopathy in Type II Diabetes. A study of 220 patients. EASDEC, September, 1992.
- Grey RHB, Malcom N, O'rielly D, Morris A. Ophthalmic survey of diabetic clinic. I: Ocular findings. *Br J Ophthalmol*.1986;70:797-803.
- Guia sobre Prática Clínica na Diabetes – 2008. Recomendações para a Prática Clínica da American Diabetes Association, *Diabetes Care* 2008; 31 (Supl.1).

- Henriques J, Nascimento J. Retinopatia Diabética – O que é a doença. O que necessita de saber, in As causas da cegueira em Portugal. Ed. Novartis Ophthalmics 2006.
- Herriot WJ, Borger JP, Zimmet P, King H, Taylor R, Raper R. Diabetic retinopathy in a natural population . Aust J Ophthalmol. 1983;11:175-179.
- Hifnawy MAM, Fadel AM, Atiea JA. Risk factors for diabetic retinopathy:univariate and multivariate analysis. Saudi J Ophthalmol.1992; 6:3-5
- Holman RR et al. Prevention of deterioration of renal and sensory-nerve function by more intensive management of insulin-dependent diabetic patients: A two years randomized prospective study. Lancet 1983;1: 204-208
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1565–76.
- Howard-Williams J, Patel P, Jelfs R, Carter RD. Polyunsaturated fatty acids and diabetic retinopathy . Br J Ophthalmol.1985; 69:15-18.
- Hurel S, Kelly W, Swainston M. Which factors are linked with progression to worsening diabetic retinopathy? A cohort study of 389 patients over 4 years. EASDEC. April 1993.
- International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale, Detailed Table, international Council of Ophthalmology, October 2002 (<http://www.icoph.org/standards/pdrdetail.html>)
- Janka HU, Ziegler AG, Valsania P, Warram JH, Krolewski AS. Impact of blood pressure on diabetic retinopathy. Diabète Metab (Fr).1989;15(5): 333-7.
- James M, Turner DA, Broadbent DM, Vara J, Harding SP. Cost effectiveness analysis of screening for sight threstening diabetic eye disease. BMJ 2000 Jun 17; 320 (7250): 1627-31.
- Jerneld B, Alguere P. The prevalence of retinopathy in insulin dependent juvenil-onset diabetes mellitus. A fluorescein angiographic study. Acta Ophthalmol. 1984;62:617- 630.
- Jerneld B, Alguere P. Prevalence of retinopathy in diabetes treated with oral anthyperglycaemic agents. Acta Ophthalmol. 1985;63: 535-540.
- Kaufman FR. Type 2 diabetes mellitus in children and youth: a new epidemic. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15 Suppl 2:737-44.

- Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:552-63.
- Kim HK, Kim CH, Kim SW, Park JY, Hong SH, Yoon YH, Lee KU. Development and progression of diabetic retinopathy in Koreans with NIDDM. *Diabetes Care*.1998;21(1):134-8.
- Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990; 13: 34–40.
- Klein R, Klein BEK, Moss. Relationship of diabetic retinopathy to management of diabetes. Preliminary Report. In: *Diabetic renal-retinal syndrome* EA. FRIEDMAN. Stratto, New York, 1982, vol. 2.
- Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984;91: 1-9.
- Klein R. The epidemiology of diabetic retinopathy: Findings from the Wisconsin Epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clinics*. 1987; 27(4): 230-238.
- Klein R, Klein BEK, Moss SE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XI. The incidence of macular oedema. *Ophthalmology*. 1989a;96:1501-1510.
- Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, Demets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. X. Four year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol*. 1989b;107:244-249.
- Klein R, Klein BEK, Moss SE. The epidemiology of ocular problems in diabetes mellitus. *Ocular problems in diabetes mellitus*. S.S. Feman, Blackwell Scientific Publ., Boston, 1992 ;1-51.
- Klein R, Moss SE, Klein BEK. Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? . *Ophthalmology*. 1993; 100: 1140-1146.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV. The long term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995;102: 7-16.
- Klein R, Sharrett AR, Klein BE, et al. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology* 2002; 109:1225-34.

- Klein R, Klein BEK, Moss SE, Mets DL, Kaufman I, Voss PS. Prevalence of diabetes Mellitus in Southern Wisconsin. *Am J of Epidemiology* 2007; 119;1:54-61.
- Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2008; 115: 1859–68.
- Klein R. Epidemiology of Diabetic Retinopathy. In: *Diabetic Retinopathy*. Duh E, ed. Totowa: Human Press, 2008
- Khoner EM, Stratton IM, Aldington SJ, Mathews DR, Turner RC. Prevalence of diabetic retinopathy at diagnosis of non- insulin-dependent diabetes in the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *EASDEC*, April 1993.
- Khoner Em, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: Diabetic retinopathy at diagnosis of noninsulin- dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch. Ophthalmol.*1998;116(3):297-303.
- Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ, et al. Relationship between the severity of retinopathy and progression to photocoagulation in patients with Type 2 diabetes mellitus in the UKPDS (UKPDS 52). *Diabet Med* 2001;18:178-84.
- Kollartis CR, Kriess RD, Das A, Hall AM, Jordan EL, Donovan JE. Diabetic retinopathy and insulin therapy in rural diabetic population. *Am J Ophthalmol.*1984; 97:709-714.
- Kostraba JN, Klein R, Dorman JS, Becker DJ, Drash AL, Maser RE, Orchard TJ. The epidemiology of diabetes complications Study. IV Correlates of diabetic background and proliferative retinopathy. *Am J Epidemiol. (USA)* 1991;15:(4)381-91.
- Krempf M, Peltier P. Microalbuminuria is not a marker of diabetic retinopathy. *Presse med.* 1987;16(24):1191-1193.
- Kristinsson JK. Diabetic retinopathy, screening and prevention of blindness. A doctoral thesis. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1997:1–76.
- Krolewsky AS, Warram JH, Rand L. Risk of proliferative retinopathy in juvenile onset type I diabetes: a 40 year follow-up study. *Diabetes Care.* 1986; 9:443-452.
- Laatikainen LT, Kokkofen JO, Von Dickhoff JK, Miettinen RU et al. Ocular complications in young adults with insulin-dependent diabetes mellitus since childhood. *EASDEC*. April, 1993.

- Lauritzen I, Bros Larsen I, Larsen HW, Deckert I, Steno Study Group. Effect of one year near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. *Lancet* 1983;1: 200-204.
- Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW. Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. *Lancet*. 1993;1: 200-204.
- Leslie RD, Pyke DA. Diabetic Retinopathy in identical twins. *Diabetes* 1982;31(1):19-21.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. For The Collaboration Group.- The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *New Engl J Med*. 1993;329:1456-1462.
- Liu QZ, Pettit DJ, Hanson RL, Charles MA, Klein R, Bennet PH, Knowler WC. Glycated haemoglobin, plasma glucose and diabetic retinopathy: cross-sectional and prospective analyses. *Diabetologia (Alemania)* 1993; 36(5): 428-32.
- Liew G, Klein R, Wong TY. The Role of Genetics in Susceptibility to Diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin*. 2009; 49 (2):35-52.
- Lueder GT, Silverstein J. Screening for retinopathy in the pediatric patient with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;116:270-3.
- Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:910-8.
- Massoud, R et al. Retinopathy and microalbuminuria in type II diabetic patients. *BMC Ophthalmology*, 2004, 4:9
- Marshall G, Garg SK, Jacson WE, Holmes DL, Chase HP. Factors influencing the onset and progression of diabetic retinopathy in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1993;100:1133-1139.
- McMahon SK, Haynes A, Ratnam N, et al. Increase in type 2 diabetes in children and adolescents in Western Australia. *Med J Aust* 2004;180:459-61.
- Mitchell P. Development and progression of diabetic eye disease in Newcastle 1977-1984: Rates and risk factors. *Aus. New Zeland J. Ophthalmol.*1985; 13: 39-44.
- Mitchell P, Smith W, Wang JJ, Attebo K. Prevalence of diabetic retinopathy in an older community. The Blue Mountain Eye Study. *Ophthalmology*. 1998;103(3):406-11.

- Moriarty BJ, Dunn DT, Moriarty AP. Diabetic maculopathy in Jamaican population. *Int Ophthalmol*.1989;13:301-303.
- Moss SE, Klein R, Klein Bek. The prevalence and incidence of lower extremity amputation in diabetic population. *Arch Intern Med*. 1992; 152:610-616.
- Nelson RG, Wolfe JA, Horton MB, Petit DJ, Bennet PH, Knowler WC. Proliferative retinopathy in NIDDM. Incidence and risk factors in Pima Indians. *Diabetes (USA)*,1989;38(4):435-440.
- Nielsen NV. The prevalence and causes of impaired vision in diabetics. An epidemiological study of diabetes mellitus on the island of Falster. Denmark. *Acta Ophthalmol.*, 1982;60:677-691.
- Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Ellis D, La Porte RE, Kuller LH. Factors associated with avoidance of severe complications after 25 years of IDDM. Pittsburgh Epidemiology of diabetes Complications Study I. *Diabetes care (USA)*.1990a;13(7):741-747.
- Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, La Porte RE. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes (USA)*1990b;39(9):1116-24.
- Pastor JC, Eder F, Terkawi Y. El diabético de alto riesgo. Estudio epidemiológico de la microangiopatía retiniana en 500 diabéticos. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1980;40:103-114.
- Patel V., Newsom RBS, Clark P, Parfitt V, Kohner EM. Clinical risk factors in the progression of back-ground diabetic retinopathy. *EASDEC*, September 1992.
- Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 2005; 146:693-700.
- Puglioli R, Monti L, Fabbri A. Influence of myopia in diabetic retinopathy. *Ann Ottamol Clin Ocul*. 1988;114(10):1029-1032.
- Rich SS, Epidemiology of IDDM, is it needed? *Diabetes Care*. 1989;12:506-507.
- Riechard P, Phil M, Rosenqvist U, Sule J. Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose level: the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) at 10-year follow-up. *Diabetologia*.1996 Dec;39(12):1483-8.

- Rogers S, Tikellis G, Cheung N, et al. Retinal arteriolar caliber predicts incident retinopathy: the Australia Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 761–63.
- Roysarkar TK, Gupta A, Dash RJ, Dogra MR, Effect of Insulin Therapy on Progression of Retinopathy in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus . *Am J Ophthalmol.*1993;115: 569-574.
- Sánchez J, Fernandez Vigo J. Estudio epidemiológico sobre prevalencia de retinopatía diabética simple y ceguera en una población diabética. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 1991;60:419-424.
- Scialdone A, Bertuzzi A, Merighi M, Brancato R. Asymetric diabetic retinopathy, *Bol Ocul.* 1991;70:791-797.
- Sjolie AK, Stephenson J, Aldington S, Kohner E, Janka H, Stevens L, et al. Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe. The Eurodiab IDDM Complications Study. *Ophthalmology* 1997;104:252–60.
- Sigismondi C, Giansanti R, Pagelli P, Boemi M, Moretti M, Amandio L, Fumelli P. La retinopatía diabética. Estudio epidemiológico. *Minerva Oftalmol.*1992;34:111-115.
- Snow V, Weiss KB, Mottur-Pilson C. The evidence base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2003;138:587-92.
- Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurism development in diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 1995;79: 362-7.
- Stratton IM, Khoner EM, Holman RR, Mathews DR, Turner RC. Progression of diabetic retinopathy over six years in patients studied in the UK Prospective Diabetes Study. *EASDEC* April, 1993.
- The Croc Collaborative Study Group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria: a preliminary multicenter trial. *N Engl J Med.*1984;3133:365-72.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression on long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med.*1993;329:977-986.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the DCCT. *Kidney Int.* 1995a;47:1703-1720.

- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes therapy on the development and progression neuropathy. *Ann Int Med.* 1995b;122:561-568.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Life-time benefits and costs of intensive therapy as practiced in the DCCT. *Jama.*1997;278:25.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the DCCT. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1469.
- The Diabetes Control and Complications Trial 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;329:977-86.
- The Diabetic Retinopathy Study Research, Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS report number 8. *Ophthalmology* 1981;88:583–600.
- The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med* 2007;24:137-44.
- Tudor SM, Hamman RF, Baron A, Johnson DW, Shetterly SM. Incidence and progression of diabetic retinopathy in Hispanics and non- Hispanic Whites with type 2 diabetes. San Luis Valley Diabetes Study. *Colorado. Diabetes Care* 1998;21(1):53-61.
- UKPDS 38. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998;317:703-713.
- UKPDS 39. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:713-720.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998a;352:837-53.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998b;317:703-13.

- UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with merformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998c;352:854-65.
- Urakami T, Kubota S, Nitadori Y, et al. Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in children as detected by urine glucose screening in the Tokyo metropolitan area. *Diabetes Care* 2005;28:1876-81.
- Useros A. Prevalencia de la diabetes mellitus en la provincia de Valladolid. Citado en Serrano-Rios M. Epidemiología de la diabetes mellitus. Reflexiones sobre algunos estudios españoles. *Jornadas Internacionales de la Fundación Valgrande*. 1988;8: 115-144.
- van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: The Hoorn Study. *Diabetes Care* 2002;25: 1320-5.
- Varma R, Torres M, Pena F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in adult Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology* 2004;111:1298-306,
- Varma R. From a population to patients: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 2008; 115: 1857-58.
- Wang S, Wang JJ, Wong TY. Alcohol and eye diseases. *Surv Ophthalmol* 2008; 53: 512–25.
- Wei JN, Sung FC, Lin CC, et al. National surveillance for type 2 diabetes mellitus in Taiwanese children. *JAMA* 2003;290: 1345-50.
- Weitzman S, Zangwil L, Rosenblatt I, Naggan L, Yassur R. Detection of diabetic retinopathy in the community. A randomised field trial. *EASDEC*. April 1993.
- West SK, Klein R, Rodriguez J, et al. Diabetes and diabetic retinopathy in a Mexican-American population: Proyecto VER. *Diabetes Care* 2001;24:1204-9.
- White NH, Sun W, Cleary PA, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 2008 Dec;126(12):1707-15.
- White NH, Sun W, Cleary PA, et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes mellitus on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes* 2010; 59: 1244–53.
- WHO/IDF. Europe. *Diabetes Care and research in Europe: The St. Vincent Declaration*. *Diabetic Medicine*. 1990;7:360.

- Wilkinson CP, Ferris FL III, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110: 1679.
- Wong TY, Klein R, Islam FM, Cotch MF, Folsom AR, Klein BE, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:446–55.
- Wong TY, Liew G, Tapp RJ, et al. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet* 2008;371:736-43.
- Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002;287:2563-9.
- Zimmet P. Type II diabetes and epidemiological overview. *Diabetologia*. 1982a;2:99-411.
- Zimmet P. Type II (non insulin dependent) diabetes, an epidemiological overview. *Diabetologia*. 1982b;22:399-411.

Anexo I

Carta de pedido de autorização para estudo na Unidade de Saúde de Vila Franca de Xira

Lisboa, 5 de Agosto de 2010

Exma. Sra. Directora Executiva do
ACES da Grande Lisboa XII
Vila Franca de Xira
Dra. Emília Alves

Eu, Ana Teresa Nunes, actualmente a frequentar o primeiro ano do Internato Complementar de Oftalmologia no Hospital de Santa Maria, venho por este meio solicitar a V. Exa. a possibilidade de realizar no Centro de Saúde de Vila Franca de Xira a componente de investigação relativa ao Mestrado “Doenças Metabólicas e Comportamento Alimentar” da Faculdade de Medicina de Lisboa, tendo como tema o estudo da Prevalência da Retinopatia Diabética e respectivos Factores de Risco, numa população de diabéticos tipo 2, seguidos numa consulta de Cuidados de Saúde Primários.

Trata-se de um trabalho que permitirá conhecer a realidade que nos rodeia do ponto de vista oftalmológico na população alvo e, de alguma forma conhecer qual o grau de controlo da problemática.

O orientador da tese de mestrado é o Prof. Doutor António Castanheira-Dinis e a pessoa de contacto no C.S. de Vila Franca de Xira é a Dra. Rosa Gallego.

Agradecendo desde já a atenção dispensada, despeço-me respeitosamente

Com os melhores cumprimentos,
Ana Teresa Nunes Segalas

