



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Karla Rezende Guerra Drummond

**Avaliação da prevalência da retinopatia diabética em indivíduos com diabetes tipo 1 nas regiões geográficas do Brasil: estudo multicêntrico nacional**

Rio de Janeiro

2018

Karla Rezende Guerra Drummond

**Avaliação da prevalência da retinopatia diabética em indivíduos com diabetes tipo 1 nas regiões geográficas do Brasil: estudo multicêntrico nacional**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Dra. Marília de Brito Gomes

Rio de Janeiro

2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

D795 Drummond, Karla Rezende Guerra.  
Avaliação da prevalência da retinopatia diabética em indivíduos com diabetes tipo 1 nas regiões geográficas do Brasil: estudo multicêntrico nacional / Karla Rezende Guerra Drummond – 2018.  
56 f.

Orientadora: Marília de Brito Gomes.  
Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Retinopatia diabética- Epidemiologia - Brasil - Teses. 2. Diabetes – Complicações - Epidemiologia – Teses. 3. Estudos transversais. 4. Estudo multicêntrico. I. Gomes, Marília de Brito. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 617.735(81):616.379-008.64(81)

Bibliotecária: Kalina Silva CRB7/4377

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Karla Rezende Guerra Drummond

**Avaliação da prevalência da retinopatia diabética em indivíduos com diabetes tipo 1 nas regiões geográficas do Brasil: estudo multicêntrico nacional**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 22 de janeiro de 2018.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Marília de Brito Gomes  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Flavio Mac Cord Medina  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. José Ueleres Braga  
Instituto de Medicina Social - UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Aderbal de Albuquerque Alves Júnior  
Hospital Federal dos Servidores do Estado

Rio de Janeiro

2018

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a todos aqueles que contribuíram com a minha formação pessoal e profissional, que me inspiraram e me infundiram força ao longo da minha trajetória. Àqueles que me guiam, que me equilibram e me preenchem de vida e amor. À minha família, centro de vibração e energia.

## AGRADECIMENTOS

Meu agradecimento à Dra. Marília Brito Gomes por todas as oportunidades e encaminhamentos. À Eliete Leão, Elisangela Santos e Victor Alves Branco por toda ajuda e disponibilidade.

Agradeço ao João Ítalo Dias França por seu auxílio nas análises estatísticas deste estudo.

Minha gratidão à família Aderbal Alves que me acolheu desde a minha formação como oftalmologista e me inspirou a alçar voo e seguir além.

A todos aqueles que lutam pela formação profissional, acadêmica e humana na Universidade do Estado do Rio de Janeiro, instituição que me formou como médica com excelência e dedicação, a vocês minha admiração.

Na mesma vibração agradeço àqueles que se empenham e lutam no Hospital Federal dos Servidores do Estado na formação dos residentes de oftalmologia com excelência e grandiosidade de espírito e que sedimentaram as bases que me formaram profissionalmente.

Minha gratidão eterna à Carlos Bernardo González Pecotche que desde a minha adolescência me instrui com seus sábios ensinamentos.

A meu pai, mãe e irmãs, princípio de tudo. A meu marido e filhos que lutam ao meu lado, me apoiam e dignificam.

O saber é a razão de ser da existência do homem na terra; a primeira e a última de suas tarefas. Faça com que o estímulo de consegui-lo o alente sem cessar, porque nele está a verdadeira finalidade de sua vida.

*Carlos Bernardo González Pecotche*

## RESUMO

DRUMMOND, Karla Rezende Guerra. *Avaliação da prevalência da retinopatia diabética em indivíduos com diabetes tipo 1 nas regiões geográficas do Brasil*: estudo multicêntrico nacional. 2018. 56 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

A retinopatia diabética é a principal causa de cegueira em indivíduos economicamente ativos nos países desenvolvidos. No Brasil, poucos são os dados existentes que dimensionam o quadro atual das complicações microvasculares em pacientes com diabetes nas diferentes regiões brasileiras. Este estudo tem como objetivo avaliar a prevalência da retinopatia diabética em pacientes com diabetes tipo I e seus fatores determinantes nas diferentes regiões geográficas do país. Trata-se de um estudo transversal, multicêntrico, realizado em pacientes com diabetes mellitus tipo I acompanhados regularmente nos ambulatórios de diabetes de 14 centros distribuídos nas 5 regiões do país. Um questionário padronizado foi aplicado em cada paciente, coletado amostras de sangue e o exame de fundo de olho foi realizado e classificado pelos serviços de oftalmologia de cada centro por oftalmoscopia indireta. Um total de 1644 pacientes foram submetidos ao rastreamento para presença de retinopatia diabética, com uma média de idade de  $30,2 \pm 12$  anos (56,1% do sexo feminino, 54,4% caucasianos) e com uma duração do diabetes de  $15,5 \pm 9,3$  anos. A prevalência da retinopatia diabética foi de 242 (36,1%) no Sudeste, 102 (42,9%) no Sul, 183 (29,9%) no Norte e Nordeste e 54 (41,7%) no Centro-Oeste. A prevalência do EMD foi maior na região Centro-Oeste do país [9 (7,1%) vs 17 (2,5%) no Sudeste, 3 (1,3%) no Sul e 10 (1,6%) no Norte e Nordeste,  $p=0,007$ ]. Regressão multinomial revelou que não houve diferença estatisticamente significativa na prevalência de retinopatia diabética não proliferativa entre as regiões brasileiras. Por outro lado, a prevalência da retinopatia diabética proliferativa (2,4, IC95% de 1,1-5,1,  $p=0,022$ ) e do edema macular diabético (7,4, IC95% de 2,0-27,6,  $p=0,003$ ) foi maior no Centro-Oeste. Análises em modelo reduzido *Stepwise* revelou a duração do diabetes, o nível de HbA1c e a hipertensão como as principais variáveis independentes. O presente estudo concluiu que não houve diferença na prevalência da retinopatia diabética não proliferativa entre as regiões brasileiras em pacientes com diabetes tipo 1. A região Centro-Oeste apresentou uma maior prevalência de retinopatia diabética proliferativa e do edema macular diabético. A duração do diabetes e o controle glicêmico são de importância central para todas as regiões do Brasil. A hipertensão demonstrou ser outro fator de peso, em especial para as regiões do Sul e Sudeste do país. O controle glicêmico e pacientes em vulnerabilidade social e econômica merecem atenção especial no Norte e Nordeste do Brasil.

Palavras-chave: Retinopatia diabética. Diabetes tipo I. Prevalência. Estudo multicêntrico.



## ABSTRACT

DRUMMOND, Karla Rezende Guerra Drummond. *Regional differences in the prevalence of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: a multi center study in Brazil*. 2018. 56 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

Diabetic Retinopathy has a significant impact in every healthcare system. Despite that fact, there are few precise current estimates of the prevalence of DR in Brazil's different geographic regions. This study aims to determine the prevalence of diabetic retinopathy in Brazil's five continental regions and its determinant factors. Methods: This multi center, cross-sectional, observational study, conducted from August 2011 to December 2014, included patients with type 1 diabetes from the 5 Brazilian geographic regions (South, Southeast, North, Northeast and Midwest). During a clinical visit, a structured questionnaire was applied, blood sampling was collected and each patient underwent mydriatic binocular indirect ophthalmoscopy evaluation. Data was obtained from 1644 patients, aged  $30.2 \pm 12$  years (56.1% female, 54.4% Caucasian), with a duration of diabetes of  $15.5 \pm 9.3$  years. The prevalence of diabetic retinopathy was 242 (36.1%) in the Southeast, 102 (42.9%) in the South, 183 (29.9%) in the North and Northeast and 54 (41.7%) in the Midwest. In the matter of DME, prevalence in the Midwest region was higher [9 (7.1%) vs 17 (2.5%) in the Southeast, 3 (1.3%) in the South and 10 (1.6%) in the North and Northeast,  $p=0.007$ ]. Multinomial regression showed no difference in the prevalence of non-proliferative diabetic retinopathy in each geographic region, although, prevalence of proliferative diabetic retinopathy ( $p=0.022$ ) and diabetic macular edema ( $p=0.003$ ) were higher in the Midwest. *Stepwise* analyses revealed duration of diabetes, level of HbA1c and hypertension as independent variables. The prevalence of non-proliferative diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes was no different among each geographic region of Brazil. The Midwest presented higher prevalence of proliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Duration of DM and glycemic control is of central importance to all. Hypertension is another fundamental factor to every region, at special in the South and Southeast. Glycemic control and patients in social and economic vulnerability deserves special attention in the North and Northeast of Brazil.

Keywords: Diabetic retinopathy. Type 1 diabetes. Prevalence. Multi center study.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Distribuição da amostra por região.....	22
Tabela 2 –	Dados clínicos e demográficos da população estudada.....	28
Tabela 3 –	Dados clínicos, demográficos e laboratoriais por região geográfica.....	30
Tabela 4 –	Dados clínicos, demográficos e laboratoriais relacionados a retinopatia diabética por região geográfica.....	31
Tabela 5 –	Modelo ajustado <i>Stepwise</i> para retinopatia diabética como variável dependente.....	38
Tabela 6 –	Dados clínicos e laboratoriais do edema macular diabético por região geográfica.....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DM1	Diabetes mellitus tipo 1
RD	Retinopatia diabética
RDP	Retinopatia diabética proliferativa
EMD	Edema macular diabético
DM	Diabetes mellitus
DCCT	<i>The Diabetes Control and Complications Trial</i>
IRMAs	Anormalidades microvasculares intrarretinianas
ADA	<i>American Academy of Diabetes</i>
HbA1c	Hemoglobina glicada A1c
HPLC	<i>High performance liquid chromatography</i>
IMC	Índice de massa corporal
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
SUS	Sistema Único de Saúde
IDH	Índice de desenvolvimento humano

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
±	Mais ou menos
<	Menor
m	Metro
kg	Quilograma
m <sup>2</sup>	Metro quadrado

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
1	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	14
1.1	<b>Diabetes e complicações crônicas</b> .....	14
1.2	<b>A retinopatia diabética</b> .....	15
1.3	<b>Classificação da retinopatia diabética</b> .....	16
1.4	<b>O rastreio da retinopatia diabética</b> .....	17
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	19
2.1	<b>Objetivo primário</b> .....	19
2.2	<b>Objetivo secundário</b> .....	19
3	<b>MÉTODOS</b> .....	20
3.1	<b>Considerações gerais</b> .....	20
3.2	<b>Desenho do estudo e cálculo amostral</b> .....	21
3.2.1	<u>Tamanho e estratificação da amostra</u> .....	21
3.2.2	<u>Desenho do estudo</u> .....	22
3.2.3	<u>Pacientes</u> .....	22
3.2.4	<u>Critérios de inclusão</u> .....	23
3.2.5	<u>Critérios de exclusão</u> .....	23
3.3	<b>Avaliação clínica e laboratorial</b> .....	23
3.4	<b>Avaliação da retinopatia diabética</b> .....	24
4	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	25
5	<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	26
6	<b>RESULTADOS</b> .....	27
6.1	<b>Dados clínicos e demográficos</b> .....	27
6.2	<b>Dados oftalmológicos</b> .....	29
6.3	<b>Análise das variáveis relacionadas à RD por região geográfica</b> .....	29
6.3.1	<u>Análise geral</u> .....	29
6.3.2	<u>Sudeste</u> .....	36
6.3.3	<u>Sul</u> .....	36
6.3.4	<u>Norte e Nordeste</u> .....	36
6.3.5	<u>Centro-Oeste</u> .....	37

6.3.6	<u>Regressão Multinomial e <i>Stepwise</i> para RDNP .....</u>	37
6.3.7	<u>Regressão Multinomial e <i>Stepwise</i> para RDP .....</u>	38
6.3.8	<u>Análise das variáveis relacionadas ao EMD por região geográfica .....</u>	39
6.3.9	<u>Regressão Multinomial e <i>Stepwise</i> para RDNP, RDP e EMD com as regiões como variáveis independentes .....</u>	41
7	<b>DISCUSSÃO .....</b>	42
	<b>CONCLUSÃO... ..</b>	46
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	47
	<b>APÊNDICE - Termo de consentimento livre e esclarecido .....</b>	51
	<b>ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética.....</b>	55
	<b>ANEXO B - Comprovação de submissão do 1<sup>o</sup> artigo científico.....</b>	56

## INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é a principal endocrinopatia da infância, com prevalência estimada em 10 a 20 milhões de indivíduos no mundo (1). A retinopatia diabética (RD), por sua vez, é a principal causa de cegueira legal nos indivíduos economicamente ativos e estima-se que 5% da cegueira mundial é atribuível à RD (2,3). Como um importante problema de saúde pública, causa diminuição da capacidade laborativa destes pacientes ainda em idade produtiva, levando a aposentadoria precoce, sofrimento e redução na qualidade de vida. Tal fato resulta em elevados custos ao indivíduo, ao sistema de saúde e à sociedade. No Brasil, a aposentadoria precoce por motivo de doenças crônicas relacionadas ao diabetes pode resultar na perda de mais de 15 anos na capacidade laborativa por paciente aposentado. (4)

A incidência crescente do DM1 é um desafio para o sistema de saúde em muitos países. Cerca de 86.000 crianças desenvolvem DM1 a cada ano e o Brasil é o terceiro país no mundo em prevalência de DM1 (5). Apesar da importância deste fato, faltam dados que retratem o quadro atual da prevalência da RD no Brasil e suas diferentes regiões geográficas, em especial da prevalência dos estágios avançados da doença e que ameaçam a visão, a retinopatia diabética proliferava (RDP) e o edema macular diabético (EMD). (6)

O Brasil é um país de território continental, o maior da América Latina e o quinto maior do mundo. Com uma população estimada de 204,4 milhões de pessoas, 85,4% vivendo em área urbana, tem um índice de desenvolvimento humano de 0,755. A renda anual per capita em 2016 foi estimada em R\$ 1,226 mil com uma distribuição desigual por suas cinco regiões brasileiras (7). O Brasil apresenta grandes diferenças sociais, econômicas e culturais, assim como um acesso desigual ao sistema público de saúde e de educação. Gerar uma estimativa mais ampla e mais precisa da prevalência da RD nas regiões geográficas brasileiras, assim como de sua relação com os principais fatores de risco, é crucial para guiar o melhor controle e manejo do paciente com diabetes no Brasil. Além disso, dimensionar este quadro torna-se importante para reforçar a atenção que merece esta problemática no país. Por esses motivos, conduzimos um estudo multicêntrico no Brasil para determinar a prevalência da RD e dos estágios que ameaçam a visão, a RDP e o EMD, nas cinco regiões geográficas brasileiras, assim como os fatores determinantes para cada região.

## 1 REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 Diabetes e complicações crônicas

De acordo com a Federação Internacional de Diabetes, o Brasil é o quarto país no mundo em prevalência de diabetes, com uma estimativa de 11,9 milhões de indivíduos doentes (5). O DM1 caracteriza-se por deficiência insulínica grave e corresponde a aproximadamente 10% de todos os casos de diabetes. Sua associação ao risco de complicações crônicas microvasculares (a retinopatia, a nefropatia e a neuropatia) e cardiovasculares já é amplamente estudada (8). Sabe-se que as complicações crônicas apresentam alta prevalência neste grupo de pacientes e são sua principal causa de morbidade e mortalidade, porém dados desta prevalência no Brasil são escassos. (9,10)

A duração do diabetes é o principal fator de risco para o desenvolvimento das complicações microvasculares. Pelo estudo populacional de Wisconsin, após 15 anos de doença praticamente todos os pacientes com DM1 terão desenvolvido algum grau de RD e mais de 50% evoluirão com RDP após 35 anos (11). A hiperglicemia, como fator modificável, ao ser analisada isoladamente, mostrou ser o fator mais importante no desenvolvimento das complicações crônicas do diabetes mellitus (DM) pelo DCCT (*The Diabetes Control and Complications Trial*) (12). O tratamento intensivo com insulina foi capaz de reduzir os estágios iniciais das complicações microvasculares em 35 a 76% quando comparado ao grupo de tratamento convencional da época. Muito se modificou no tratamento e controle do paciente com DM desde 1985 e observa-se uma redução na taxa de progressão para RDP e perda visual severa ao longo dos anos (13). Um acompanhamento de 30 anos do grupo originalmente de tratamento convencional do DCCT mostrou uma taxa de progressão de 83% para qualquer retinopatia após melhora do controle glicêmico e de 42% de progressão para estágios proliferativos (14), evidenciando que mesmo após um controle glicêmico adequado a RD não pode ser totalmente prevenida e que a progressão para a cegueira ocorrerá a menos que o diagnóstico e o tratamento precoce possa ser estabelecido de forma eficaz.

Apesar das evidências e de diversos protocolos de tratamento, alcançar os níveis adequados de controle glicêmico, pressórico e lipídico permanece um desafio nos pacientes com DM. O Grupo Brasileiro de Estudo em Diabetes Tipo 1 mostrou um controle glicêmico insuficiente em 89% dos seus pacientes, com mais de 40% apresentando níveis de HbA1c acima



de 9% (15), o que pode ser um agravante nas projeções das complicações crônicas do DM no país mesmo após a era DCCT.

Todos estes fatos tornam ainda mais evidente a necessidade de um estudo multicêntrico que possa dimensionar o quadro atual das complicações crônicas do DM nas cinco regiões brasileiras e o reconhecimento dos fatores de risco de cada região como um auxiliar importante na identificação de alvos para um melhor tratamento e controle de sua população.

## 1.2 A retinopatia diabética

A RD caracteriza-se por uma desordem vascular da retina. O aumento da glicose intracelular é determinante no dano tecidual causado pelo DM e a participação do estresse oxidativo e da inflamação crônica de baixo grau neste processo é de grande importância como fator desencadeante ou perpetuador do dano celular. Soma-se a estes fatores a “memória metabólica” que predispõe os pacientes expostos precocemente à hiperglicemia a maior risco de complicações futuras. (16-18)

Embora defeitos na função neurosensorial tenham sido demonstrados em pacientes com DM antes do surgimento de lesão vascular, a manifestação clínica visível mais precoce na RD são os microaneurismas. A perda dos pericitos intramural da microvasculatura é a lesão histológica clássica da RD inicial, mas somente detectável em preparos histológicos. A perda dos pericitos relaciona-se com o surgimento do microaneurisma, visível ao exame de oftalmoscopia como pequenos pontos vermelhos e como pontos hiperfluorescentes ao exame de angiografia fluoresceínica. As lesões vasculares podem progredir para alterações da permeabilidade vascular, obliteração dos capilares retinianos e má perfusão tecidual resultando na formação de edema intrarretiniano, hemorragias retinianas, manchas algodinosas, anormalidades microvasculares intrarretinianas (IRMAs), isquemia e proliferação neovascular. O aumento da permeabilidade vascular ao resultar em espessamento retiniano macular produz o EMD. (19)

A RD inicia-se com alterações mínimas intrarretinianas progredindo sequencialmente para estágios severos quando não há intervenção. Nos estágios mais avançados, os neovasos presentes na RDP evoluem com sangramento e conseqüente hemorragia vítrea. A fibrose e contração dos neovasos resultam em tração vítreo-retiniana, roturas retinianas e descolamento

de retina tracional ou regmatogênico podendo resultar em perda importante e irreversível da visão.

A RD é classificada como não proliferativa (RDNP) quando há apenas alterações microvasculares intrarretinianas. Na fase proliferativa, surge a neovascularização retiniana ou de disco. (20)

### **1.3 Classificação da retinopatia diabética**

Objetivando uma melhor comunicação entre oftalmologistas e os clínicos que tratam e acompanham os pacientes diabéticos, foi desenvolvida uma nova classificação da RD e do EMD que simplifica a classificação do ETDRS para uso clínico (Quadro 1). (21)

A RD é classificada como RDNP leve quando apresenta ao exame fundoscópico somente microaneurismas, moderada quando apresenta alterações maiores do que leve e menores do que severa e severa quando presente um dos seguintes achados: hemorragias intrarretinianas nos quatro quadrantes ( $>20$ ), veias em rosário em dois e IRMA em pelo menos um quadrante. A presença de neovascularização retiniana caracteriza a RDP.

O EMD por sua vez fica classificado como presente, quando há espessamento retiniano aparente ou exsudados duros no polo posterior.

Quadro 1 - Classificação da retinopatia diabética e do edema macular diabético

<b>Classificação</b>	<b>Características fundoscópicas</b>
<b>Sem RD aparente</b>	Ausências de anormalidades
<b>RD não proliferativa</b>	
Leve	Microaneurismas
Moderada	Mais do que microaneurismas porém menos do que RDNP severa
Severa	Um dos seguintes: Hemorragias intrarretinianas extensas (>20) nos 4 quadrantes; Veias em rosário em pelo menos dois quadrantes; Anormalidades microvasculares intra-retinianas em pelo menos 1 quadrante
<b>RD proliferativa</b>	
	Neovascularização retiniana ou do disco óptico Hemorragia pré-retiniana ou vítrea
<b>Edema macular</b>	
Aparentemente ausente	Ausência de espessamento retiniano ou exudatos duros no polo posterior
Aparentemente presente	Algum espessamento retiniano aparentemente presente ou exudatos duros no polo posterior

Legenda: retinopatia diabética (RD); retinopatia diabética não proliferativa (RDNP).

Fonte: adaptada Wilkinson et al.<sup>21</sup>

#### 1.4 O rastreio da retinopatia diabética

A RD está entre as quatro principais causas de cegueira prevenível no mundo (22). Com o aumento crescente da população diabética no Brasil e no mundo a importância do rastreio e tratamento precoce da RD ficam ressaltados como instrumentos necessários para reduzir as taxas de progressão a cegueira.

Com este objetivo é recomendado pela Academia Americana de Diabetes (ADA) o seu rastreio a partir de 5 anos de doença, anual ou bianual, na ausência de RD. Após os primeiros sinais de RD está indicado o rastreio no mínimo anualmente a ser definido conforme gravidade da doença (23). Apesar das indicações precisas, alguns trabalhos mostraram que apenas 50% dos pacientes com DM são submetidos a exame fundoscópico regular nos EUA (24,25). Em levantamento feito recentemente no Brasil, 43,8% dos pacientes com DM1 não haviam

realizado exame de fundo de olho no ano anterior (16). Questões socioeconômicas, informativas e educacionais, dificuldade de acesso ao atendimento oftalmológico especializado na rede pública de saúde e a falta de referência ao oftalmologista pelo atendimento médico primário são algumas das causas da dificuldade de se estabelecer um rastreamento adequado da RD no Brasil, resultando em um elevado número de pacientes que evoluem para a cegueira sem receber tratamento. Por este motivo, medidas alternativas têm sido sugeridas e estudadas como o rastreamento populacional utilizando métodos não midriáticos de imagem digital, que poderiam ser analisados à distância (*teleretinal imaging*). Este método se caracteriza pela realização de fotografia do fundo de olho em vários campos (2 a 7) que seriam analisados à distância pelo oftalmologista especializado. A Telemedicina tem sido uma estratégia bem estabelecida e de sucesso no rastreamento da RD em diversos países com boa acurácia quando comparado a oftalmoscopia indireta, ampliando as possibilidades de rastreamento nacional (26,27,28,29).

Do ponto de vista da Saúde Pública, o rastreamento da RD é o procedimento preventivo de melhor custo-benefício disponível. Dimensionar o quadro atual da RD nas diversas regiões do país pode auxiliar em uma melhor compreensão da necessidade de seu rastreamento efetivo na população diabética e da forma mais adequada de estabelecê-lo no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro em cada região.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo primário**

Avaliar a prevalência da RD em pacientes com DM1 nas regiões geográficas brasileiras, Sul, Sudeste, Centro-oeste, Norte e Nordeste.

### **2.2 Objetivos secundários**

Avaliar os principais fatores clínicos, sociais e demográficos relacionados à RD em cada região brasileira.

Através de uma maior compreensão do panorama da RD no Brasil, auxiliar na identificação de alvos e estratégias de saúde pública para indivíduos com DM1 em cada região brasileira.

## 3 MÉTODOS

### 3.1 Considerações gerais

O presente estudo trata-se de um braço do estudo multicêntrico “Estratégias de rastreamento e diagnóstico da retinopatia e neuropatia diabética e identificação de biomarcadores de complicações crônicas em pacientes com DM1 associado a análise econômica do tratamento”. Este estudo, por sua vez, é um projeto alinhado ao Estudo Multicêntrico do DM1 no Brasil, que teve como objetivo primário avaliar a proporção de pacientes com DM1 com controle glicêmico adequado ( $HbA1c < 7\%$ ) nas cinco diferentes regiões do país e pelos níveis secundários e terciários de assistência médica da rede pública de saúde sob a coordenação da Dra. Marília Brito Gomes. Para o primeiro estudo multicêntrico foram recrutados 28 centros de 20 cidades diferentes do país com o critério de conter uma clínica de diabetes com pelo menos um endocrinologista. Cada clínica forneceu os dados de pelo menos 50 pacientes consecutivos regularmente atendidos ambulatorialmente com diagnóstico de DM1, chegando-se ao número total de 1774 pacientes analisados no estudo. A observação de uma ausência de rastreio das complicações crônicas do diabetes em 40 a 65% da população estudada fez surgir a necessidade de um novo desenho de estudo que contemplasse as complicações crônicas na avaliação de métodos de rastreio, além de uma análise econômica de custo/efetividade do tratamento do diabetes e de suas complicações, se expandido para a avaliação de biomarcadores genéticos que identifiquem indivíduos com maior risco de desenvolvimento de retinopatia, nefropatia e neuropatia diabética. A partir deste estudo viabiliza-se o presente, de avaliar a prevalência da retinopatia diabética nas cinco regiões brasileiras em pacientes com DM1.

### 3.2 Desenho do estudo e cálculo amostral

#### 3.2.1 Tamanho e estratificação da amostra

A base de cálculo amostral do Estudo Multicêntrico de DM1 teve como base os resultados do levantamento prévio realizado dos dados do Estudo Multicêntrico de DM1 no Brasil. A prevalência esperada para RD na população brasileira que apresenta DM1 seria de 17,6%. Considerando estes valores e estimando uma população de portadores de DM1 como sendo de 10% da população estimada de diabéticos, calculamos o tamanho amostral a partir da equação:

$$n = \frac{(z_{\alpha/2}^2 \cdot p \cdot q \cdot N)}{(e^2(N-1) + z_{\alpha/2}^2 \cdot p \cdot q)},$$

onde  $N$  é o tamanho estimado da população a ser estudada,  $p$  é a proporção de casos esperados,  $q$  é o complementar de  $p$ ,  $z$  é a estatística para o nível de confiança desejado e  $e$  é a margem de erro desejada. Neste caso, o nível de confiança foi estabelecido em 95% (bicaudal) e a margem de erro foi de 2%. O resultado é uma amostra composta de 1416 indivíduos, valor que será arredondado para 1418, para facilitar a estratificação.

Devido à grande diversidade da população brasileira, torna-se necessária uma estratificação da amostra de acordo com a região. A proporção necessária de casos em cada região foi estimada usando como base a distribuição da população brasileira relatada no censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística de 2000 (38,8%, 31,7%, 23% e 6,6% respectivamente no Sudeste, Norte/Nordeste, Sul e Centro-Oeste) (Tabela 1). Pelo reduzido número de pacientes na região Norte do país optamos pela junção dos pacientes da região Norte com os da região Nordeste. (30)

Tabela 1 - Distribuição da amostra por região

<b>Região</b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Sudeste	38,6	543
Sul	28,3	400
Norte	2,7	32
Nordeste	26,1	370
Centro-Oeste	6,3	73
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>1418</b>

Legenda: Número (N).

Fonte: A autora, 2018.

### 3.2.2 Desenho do estudo

O presente estudo trata-se de um estudo multicêntrico, transversal, realizado em pacientes com DM1 acompanhados regularmente nos ambulatórios de diabetes dos centros no Rio de Janeiro (dois centros), Brasília, São Paulo (cinco centros), Fortaleza, Belém, Salvador, Porto Alegre e Curitiba. Todos estes centros participaram do Estudo Brasileiro Multicêntrico de DM1 descrito anteriormente.

### 3.2.3 Pacientes

A população estudada foi constituída de pacientes com DM1 recrutada em cada um dos centros listados anteriormente.



#### 3.2.4 Crêterios de inclusão

Pacientes portadores de DM 1 com tempo de seguimento no centro  $\geq$  seis meses e com mais de cinco anos de doença.

#### 3.2.5 Crêterios de exclusão

Gesta o, lacta o, história de quadros infecciosos agudos ou cetoacidose diabética nos três meses anteriores   avalia o.

### **3.3 Avalia o clínica e laboratorial**

Os pacientes com DM1 foram submetidos a um inq rito clínico-demográfico através de um questionário padronizado no qual foram coletados dados relativos a sexo, idade, raça, altura, peso, nível de escolaridade, status econômico, idade ao diagnóstico, tempo de dura o do DM, nível de atividade física autodeclarada, tabagismo e doenças associadas. Esta avalia o foi feita através de um questionário padrão, com os entrevistadores treinados para sua aplica o.

A variável laboratorial de hemoglobina glicada A1c (HbA1c) (por HPLC; valores de referência: 4,0-6,0%) foi determinada através de coleta de sangue na primeira avalia o. A determina o da HbA1c foi realizada em um centro único, tendo sido necessário o transporte do material biológico de cada centro do Brasil ao centro referido para dosagem.

O  ndice de massa corporal (IMC) foi determinado dividindo-se o peso (kg) pelo quadrado da altura (m<sup>2</sup>). O status econômico foi definido conforme o Critério de Classifica o Econ mica Brasileira (31). Para esta análise foram consideradas as seguintes categorias: alta, média, baixa e muito baixa. Todos os pacientes foram encaminhados para avalia o fundoscópica em um segundo momento.

### 3.4 Avaliação da retinopatia diabética

O exame de fundo de olho foi realizado por um retinólogo do Serviço de Oftalmologia de cada centro. Treinamento coletivo foi realizado em um único centro universitário para padronizar a avaliação e a classificação da RD.

Cada paciente teve seus dois olhos avaliados através da oftalmoscopia indireta sob midríase. Midríase foi obtida com colírio de tropicamida 1%, instilado em ambos os olhos, por três vezes, com intervalo de 10 minutos. A oftalmoscopia binocular indireta foi realizada com oftalmoscópio Eyetec (Eyetec, São Carlos-SP, Brasil) e lente de 20 dioptrias (Volk Optical, Mentor, OH, EUA).

O fundo de olho foi classificado em normal, RDNP leve, moderada ou severa, RDP e presença ou ausência de EMD, utilizando-se para a classificação o pior olho, conforme o consenso internacional de retinopatia diabética apresentado pela Academia Americana de Oftalmologia em 2003. (22)

## 4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com o software estatístico SPSS versão 19.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Ponderação adicional da amostra final do estudo foi realizada conforme densidade populacional distribuída por região geográfica do censo brasileiro do IBGE de 2010 (42,1%, 36,1%, 14,4% e 7,4% respectivamente no Sudeste, Norte/Nordeste, Sul e Centro-Oeste) (32). As variáveis categóricas são descritas como contagem (porcentagem), as variáveis numéricas serão apresentadas pela média e desvio padrão. Na comparação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste exato de Fisher. Quando a associação estava presente, o resíduo padrão foi utilizado para identificar excesso. O resíduo padrão, de distribuição normal, foi considerado significativo quando o valor absoluto foi maior do que 1,96. Valores positivos são considerados excesso, quando há mais casos do que o esperado. Os testes Kruskal-Wallis (para mais do que dois grupos) ou Wilcoxon (dois grupos) foram usados para comparação entre as variáveis quantitativas. Quando significativo no teste de Kruskal-Wallis, análises múltiplas foram realizadas usando o teste de Wilcoxon e correção de Bonferroni. Subsequentemente, foi usado para análise o ajuste de modelo linear generalizado, tendo como variável dependente o grupo retinopatia e variáveis independentes a região do paciente e as variáveis que tiveram significância estatística e clínica de acordo com a literatura. Foram elas: idade, sexo, raça, nível de escolaridade, status econômico, duração do diabetes, HbA1c, IMC, nível de atividade física, tabagismo, hipertensão, dislipidemia e nível de atenção. Para esta análise o status econômico foi categorizado em alto e médio vs baixo e muito baixo. Posteriormente foi aplicada análise de diagnóstico de resíduo para verificar o ajuste do modelo e possíveis pontos de influência ou de alavanca. Foi aplicado o método de *Stepwise* para obter um modelo reduzido com as principais variáveis relacionadas com a doença. O nível de significância adotado foi de 5%.

## 5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi explicado detalhadamente aos participantes de forma verbal e através de um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Sucintamente, os objetivos do projeto e os procedimentos aos quais os participantes seriam submetidos foram explicados. Aos mesmos, foi garantida liberdade de participação e de desistência a qualquer momento, sem que isso prejudicasse o seu atendimento médico. Conforme estabelecido no art. 34, inciso II, c/c art. 59 do Decreto nº 4.176, de 28 de março de 2002, decretado pelo Departamento de ciência e tecnologia (33), o paciente ou seu representante legal concordou espontaneamente com natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que essa poderia acarretar, confirmado pela assinatura ou impressão datiloscópica em TCLE, autorizando sua participação voluntária na pesquisa. Os pacientes participantes a pesquisa não foram remunerados para tal fim.

Este projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos Hospitais do Centro Coordenador e dos Centros colaboradores. Registro CEP/HUPE: 2769/2010.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Dados clínicos e demográficos

O presente estudo incluiu um total de 1760 pacientes das cinco regiões geográficas brasileiras. Destes, 1644 foram submetidos a avaliação fundoscópica para presença de RD. Os dados clínicos e demográficos da população estudada estão apresentados na Tabela 2. No geral, 983 (55,9%) pacientes eram do sexo feminino, 958 (54,4%) caucasianos, com uma média de idade de  $30,2 \pm 12$  anos e com uma duração média do diabetes de  $15,5 \pm 9,3$  anos. Quanto ao nível de assistência à saúde, 63,0% dos pacientes avaliados estavam no nível terciário do SUS. O nível de educação, medidos em anos de estudo, teve sua média de  $12,2 \pm 3,8$  anos. Aproximadamente metade dos pacientes declararam algum nível de atividade física (51,7%) e 227 (13,8%) eram tabagistas. A média da HbA1c foi de  $9,0 \pm 2,1\%$ . A dislipidemia estava presente em 21,3% e a hipertensão em 17,7% da população estudada.

Na distribuição da amostra por região do país, foram incluídos 829 (47,1%) pacientes na região Sudeste, 233 (13,2%) na região Sul, 490 (27,8%) na região Norte e Nordeste e 208 (11,8%) na região Centro-Oeste.

Tabela 2 - Dados clínicos e demográficos da população estudada

Variáveis	
Idade, a	30,2 ± 11
Sexo, f (%)	987 (56,1%)
Duração do diabetes, a	15,5 ± 9,3
Raça, n (%)	
Caucasianos	958 (54,4%)
Não-Caucasianos <sup>a</sup>	802 (45,6%)
Nível de educação, a	12,2 ± 3,8
Status econômico	
Alta	53 (3,0%)
Média	801 (45,5%)
Baixa	849 (48,2%)
Muito baixa	57 (3,2%)
Região geográfica (%)	
Sudeste	829 (47,1%)
Sul	233 (13,2%)
Norte e Nordeste	490 (27,8%)
Centro-Oeste	208 (11,8%)
Nível de saúde, n (%)	
Secundário	651 (37,0%)
Terciário	1109 (63,0%)
Atividade física	
Sim	910 (51,7%)
Não	848 (48,2%)
Tabagismo	
Sim	227 (13,8%)
Não	1414 (86,2%)

Legenda: Dados apresentados como média (DP) e n (%). Anos (a). Feminino (f). <sup>a</sup> Africo-Brasileiros, Mulatos, Asiáticos, Indígenas

Fonte: A autora, 2018.

## 6.2 Dados oftalmológicos

A prevalência da RD em cada região geográfica brasileira foi de: 242 (36,1%) no Sudeste, 102 (42,9%) no Sul, 183 (29,9%) no Norte e Nordeste e 54 (41,7%) no Centro-Oeste (Tabela 3). A prevalência da RD foi significativamente menor,  $p=0,015$ , na região Norte e Nordeste. A prevalência da RDNP leve, moderada e severa mostrou-se estatisticamente semelhante em cada região, variando de: 129 (19,2%) no Sudeste até 87 (14,2%) no Norte e Nordeste, 44 (6,6%) no Sudeste até 7 (5,5%) no Centro-Oeste e 5 (0,8%) no Norte e Nordeste até 0 (0,0%) no Centro-Oeste, respectivamente. O Sul apresentou maior prevalência da RDP, [52 (15,1%) vs 17 (13,4%) no Centro-Oeste, 64 (9,5%) no Sudeste e 52 (8,5%) no Norte e Nordeste,  $p=0,015$ ]. Em relação ao EMD, a prevalência foi maior na região Centro-Oeste [9 (7,1%) vs 17 (2,5%) no Sudeste, 3 (1,3%) no Sul e 10 (1,6%) no Norte e Nordeste,  $p=0,007$ ].

Referente a outras doenças oculares, 109 (6,2%) referiram catarata e 59 (3,4%) glaucoma. Não houve diferença na prevalência de catarata e glaucoma entre as regiões brasileiras.

## 6.3 Análise das variáveis relacionadas à RD por região geográfica

### 6.3.1 Análise geral

A análise das variáveis relacionadas à RD está apresentada nas Tabelas 3 e 4. Como esperado, a duração do DM apresentou relação direta com a severidade da RD em todas as regiões do Brasil,  $p=0,000$ . A duração média do DM foi maior no Sul e Sudeste ( $17,6 \pm 9,9$  e  $17,0 \pm 9,7$  anos, respectivamente) e menor no Norte e Nordeste do país ( $12,6 \pm 7,7$  anos),  $p=0,000$ . O mesmo foi observado com o IMC,  $p=0,000$ , ( $24,6 \pm 3,8 \text{Kg/m}^2$  no Sul e  $24,5 \pm 4,4 \text{Kg/m}^2$  no Sudeste vs  $23,5 \pm 3,6 \text{Kg/m}^2$  no Norte e Nordeste). Por outro lado, o nível médio de HbA1c foi maior na região Norte e Nordeste ( $9,3 \pm 2,3\%$ ) e menor no Sudeste ( $8,8 \pm 2,0\%$ ),  $p=0,003$ , e em ambas as regiões os níveis de HbA1c mostraram associação significativa com a severidade da RD,  $p<0,012$ .

Tabela 3 - Dados clínicos, demográficos e laboratoriais por região geográfica

Variáveis		Sudeste	Sul	Norte e Nordeste	Centro-Oeste	p - Valor
<b>Idade, a</b>		31,0 ± 12,3	34,4 ± 12,8*	26,8 ± 9,8**	29,0 ± 11,7	0,000
<b>Duração do diabetes, a</b>		17,0 ± 9,7***	17,6 ± 9,9***	12,6 ± 7,7	14,1 ± 8,7	0,000
<b>Nível de HbA1c (%)</b>		8,8 ± 2,0 <sup>+</sup>	9,1 ± 2,1	9,3 ± 2,3	9,2 ± 2,1	0,003
<b>Nível de educação, a</b>		12,0 ± 3,5	12,0 ± 4,0	12,2 ± 4,0	13,2 ± 4,3 <sup>++</sup>	0,004
<b>IMC</b>		24,5 ± 4,4	24,6 ± 3,8	23,5 ± 3,6**	23,9 ± 4,4	0,000
<b>Atividade física, n (%)</b>	Sim	163(38,1%)	60(14,0%)	179(41,8%) <sup>#</sup>	26(6,1%)	0,039
	Não	577(43,4%)	193(14,5%)	457(34,3%)	104(7,8%)	
<b>Tabagismo, n (%)</b>	Sim	97(13,1%)	66(26,1%) <sup>##</sup>	71(11,2%)	12(9,2%)	0,000
	Não	644(86,9%)	187(73,9%)	565(88,8%) <sup>a</sup>	118(90,8%)	
<b>Hipertensão</b>	Sim	137(18,5%)	68(26,9%) <sup>c</sup>	78(12,3%)	23(17,6%)	0,000
	Não	604(81,5%)	185(73,1%)	556(87,7%) <sup>c</sup>	108(82,4%)	
<b>Dislipidemia</b>	Sim	182(24,7%) <sup>e</sup>	60(23,7%)	100(15,8%)	24(18,5%)	0,001
	Não	556(75,3%)	193(76,3%)	533(84,2%) <sup>f</sup>	106(81,5%)	
<b>Status econômico, n (%)</b>	Alto	14(1,9%)	7(2,8%)	23(3,6%)	8(6,2%) <sup>###</sup>	0,000
	Médio	380(51,3%) <sup>b</sup>	142(56,1%) <sup>c</sup>	188(29,6%)	63(48,5%)	
	Baixo	335(45,2%)	100(39,5%)	375(59,1%) <sup>d</sup>	58(44,6%)	
	Muito baixo	12(1,6%)	4(1,6%)	49(7,7%) <sup>d</sup>	1(0,8%)	
<b>Retinopatia</b>	Ausente	429 (63,9%)	136 (57,1%)	430 (70,1%) <sup>e</sup>	74 (58,3%)	0,015
	RDNP leve	129 (19,2%)	45 (18,9%)	87 (14,2%)	29 (22,8%)	
	RDNP moderada	44 (6,6%)	20 (8,4%)	39 (6,4%)	7 (5,5%)	
	RDNP severa	5 (0,7%)	1 (0,4%)	5 (0,8%)	0 (0,0%)	
	RDP	64 (9,5%)	36 (15,1%) <sup>a</sup>	52 (8,5%)	17 (13,4%)	
	EMD	17 (2,5%)	3 (1,3%)	10 (1,6%)	9 (7,1%) <sup>f</sup>	

Legenda: Dados apresentados como média (DP) e n (%). Anos (A). Feminino (F). Índice de massa corporal (IMC). Retinopatia diabética não proliferativa (RDNP). Retinopatia diabética proliferativa (RDP). Edema macular diabético (EMD).

Nota: \* p<0,001 vs todas as regiões. \*\* p < 0,000 vs Sudeste e Sul. \*\*\* p<0,000 vs Norte e Nordeste e Centro-Oeste. <sup>+</sup> p = 0,003 vs Norte e Nordeste. <sup>++</sup>p<0,049 vs Sudeste e Norte e Nordeste. <sup>#</sup>Resíduo Padrão 2,8. <sup>##</sup>Resíduo Padrão 5,6. <sup>###</sup>Resíduo Padrão 2,3. <sup>a</sup> Resíduo Padrão 2,6. <sup>b</sup>Resíduo Padrão 5,3. <sup>c</sup>Resíduo Padrão 4,2. <sup>d</sup>Resíduo Padrão >6,1. <sup>e</sup> Resíduo Padrão 3,4. <sup>f</sup>Resíduo Padrão 3,9.

Fonte: A autora, 2018.



Tabela 4 - Dados clínicos, demográficos e laboratoriais relacionados a retinopatia diabética por região geográfica (Continua)

Variáveis	RD ausente	RDNP leve	RDNP moderada	RDNP severa	RDP	p-Valor
<b>Duração do DM, a</b> Média (DP)						
Sudeste	14,2 ±8,6*	19,0 ±9,6**	22,3 ±8,7	22,8 ±7,8	25,7 ±9,5	0,000
Sul	14,1 ±9,3##	20,5 ±9,5	19,8 ±6,1	19,0 ±0,0	25,7 ±8,5	
Norte e Nordeste	10,7 ±6,8+	15,9 ±7,3	15,5 ±9,0**	15,3 ±8,7	20,0 ±7,9	
Centro-Oeste	10,0 ±6,6*	17,3 ±7,1**	22,0 ±6,8	-	23,6 ±9,2	
<b>Nível de HbA1c (%)</b> Média (DP)						
Sudeste	8,7 ±2,0***	9,3±2,2	9,5 ±2,6	8,4 ±1,1	8,6 ±1,4	0,012
Sul	8,8 ±1,9	9,4 ±2,1	10,0 ±3,5	10,4 ±0,0	8,9±1,6	0,388
Norte e Nordeste	9,0 ±2,1###	9,1 ±2,3###	11,1 ±2,5	10,9 ±3,6	9,5±2,5	0,002
Centro-Oeste	9,1 ±2,2	9,0 ±2,1	9,5 ± 1,5	-	8,9 ±1,8	0,698
<b>IMC</b> Média (DP)						
Sudeste	24,0 ±3,9#	25,1±4,9	26,3 ±4,9	23,0 ±6,3	26,3 ±6,1	0,002
Sul	23,9 ±4,0++	26,0 ±2,8	24,5 ±4,2	24,9 ±0,0	25,1 ±3,7	0,006
Norte e Nordeste	23,3 ±3,4	24,4 ±4,2	24,9 ±4,1	22,8 ±1,3	23,0±3,8	0,075
Centro-Oeste	23,1 ±4,2**	24,7 ±5,1	24,4 ±3,4	-	25,8 ±4,5	0,010
<b>Nível de educação, a</b> Média (DP)						
Sudeste	12,1 ±3,3	11,8±3,9	12,1 ±3,8	11,5 ±1,9	11,9 ±3,8	0,850
Sul	12,3 ±3,6	12,3 ±4,2	10,5 ±3,8	13,0 ±0,0	11,7 ±5,1	0,307
Norte e Nordeste	12,7 ±3,9###	11,7 ±4,1	10,0 ±3,7	13,3 ±4,6	11,2±4,0	0,003
Centro-Oeste	13,1 ±3,5	13,7 ±5,3	12,3 ± 6,7	-	13,6 ±4,7	0,736

Tabela 4 - Dados clínicos, demográficos e laboratoriais relacionados a retinopatia diabética por região geográfica (Continuação)

Variáveis	RD ausente	RDNP leve	RDNP moderada	RDNP severa	RDP	p-Valor
<b>Status econômico, n (%)</b>						
Sudeste						
Alta	11(2,3%)	0(0,0%)	3(6,1%) <sup>a</sup>	0(0,0%)	0(0,0%)	0,037
Média	250(52,1%)	71(49,3%)	21(42,9%)	2(33,3%)	42(58,3%)	
Baixa	212(44,2%)	72(50,0%)	23(46,9%)	3(50,0%)	28(38,9%)	
Muito Baixa	7(1,5%)	1(0,7%)	2(4,1%)	1(16,7%) <sup>b</sup>	2(2,8%)	
Sul						
Alta	3(2,4%)	1(2,4%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(3,0%)	0,883
Média	68(54,4%)	26(63,4%)	10(56,6%)	1(100%)	17(51,5%)	
Baixa	52(41,6%)	14(34,1%)	7(38,9%)	0(0,0%)	14(42,4%)	
Muito Baixa	2(1,6%)	0(0,0%)	1(5,6%)	0(0,0%)	1(3,0%)	
Norte e Nordeste						
Alta	15(4,5%)	2(3,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0,044
Média	110(33,2%) <sup>b</sup>	18(26,9%)	5(16,7%)	1(25,0%)	5(12,5%)	
Baixa	185(55,9%)	42(62,7%)	21(70,0%)	2(50,0%)	29(72,5%) <sup>x</sup>	
Muito Baixa	21(6,3%)	5(7,5%)	4(13,3%)	1(25,0%)	6(15,0%) <sup>x</sup>	
Centro-Oeste						
Alta	6(5,0%)	2(4,3%)	1(9,1%)	-	4(14,8%)	0,457
Média	56(47,1%)	24(52,2%)	5(45,5%)	-	13(48,1%)	
Baixa	57(47,9%)	19(41,3%)	5(45,5%)	-	10(37,0%)	
Muito Baixo	0(0,0%)	1(2,2%)	0(0,0%)	-	0(0,0%)	

Tabela 4 - Dados clínicos, demográficos e laboratoriais relacionados a retinopatia diabética por região geográfica (Continuação)

Variáveis	RD ausente	RDNP leve	RDNP moderada	RDNP severa	RDP	p-Valor
<b>Nível de atenção, n (%)</b>						
Sudeste						
Secundário	77(70,6%)	18(16,5%)	12(11,0%) <sup>a</sup>	2(1,8%)	0(0,0%)	0,000
Terciário	352(62,5%)	111(19,7%)	32(5,7%)	4(0,7%)	64(11,4%) <sup>d</sup>	
Sul						
Secundário	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	
Terciário	136(57,1%)	45(18,9%)	20(8,4%)	1(0,4%)	36(15,1%)	
Norte e Nordeste						
Secundário	254(63,0%)	69(17,1%) <sup>c</sup>	29(7,2%)	3(0,7%)	48(11,9%) <sup>f</sup>	0,000
Terciário	175(83,3%) <sup>e</sup>	18(8,6%)	10(4,8%)	3(1,4%)	4(1,9%)	
Centro-Oeste						
Secundário	74(58,3%)	29(22,8%)	7(5,5%)	-	17(13,4%)	-
Terciário	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	-	0(0,0%)	
<b>Atividade física, n (%)</b>						
Sudeste						
Sim	264(69,5%) <sup>c</sup>	61(16,1%)	24(6,3%)	2(0,5%)	29(7,6%)	0,018
Não	215(58,1%)	83(22,4%) <sup>a</sup>	25(6,8%)	4(1,1%)	43(11,6%)	
Sul						
Sim	68(54,8%)	23(18,5%)	12(9,7%)	1(0,8%)	20(16,1%)	0,827
Não	57(60,6%)	18(19,1%)	6(6,4%)	0(0,0%)	13(13,8%)	
Norte e Nordeste						
Sim	190(75,1%)	30(11,9%)	14(5,5%)	2(0,9%)	17(6,7%)	0,143
Não	141(64,4%)	37(16,9%)	16(7,3%)	2(0,8%)	23(10,5%)	
Centro-Oeste						
Sim	13(50,0%)	8(30,8%)	1(3,8%)	-	4(15,4%)	0,658
Não	61(60,4%)	21(20,8%)	6(5,9%)	-	13(12,9%)	

Tabela 4 - Dados clínicos, demográficos e laboratoriais relacionados a retinopatia diabética por região geográfica (Continuação)

Variáveis	RD ausente	RDNP leve	RDNP moderada	RDNP severa	RDP	p-Valor
<b>Tabagismo, n (%)</b>						
Sudeste						
Sim	51(50,0%)	25(24,5%)	8(7,8%)	2(2,0%)	16(15,7%) <sup>a</sup>	0,048
Não	429(66,1%) <sup>c</sup>	119(18,3%)	41(6,3%)	4(0,6%)	56(8,6%)	
Sul						
Sim	26(45,6%)	10(17,5%)	9(15,8%) <sup>a</sup>	0(0,0%)	12(21,1%)	0,049
Não	99(61,5%) <sup>a</sup>	31(19,3%)	9(5,6%)	1(0,6%)	21(13,0%)	
Norte e Nordeste						
Sim	34(68,0%)	5(10,0%)	4(8,0%)	1(2,0%)	6(12,0%)	0,425
Não	297(70,4%)	62(14,7%)	26(6,2%)	3(0,7%)	34(8,1%)	
Centro-Oeste						
Sim	9(47,4%)	6(31,6%)	2(10,5%)	-	2(10,5%)	0,405
Não	110(59,8. %)	40(21,7%)	9(4,9%)	-	25(13,6%)	
<b>Dislipidemia, n (%)</b>						
Sudeste						
Sim	99(52,1%)	43(22,6%)	23(12,1%) <sup>d</sup>	2(1,1%)	23(12,1%)	0,000
Não	380(68,0%) <sup>e</sup>	100(17,9%)	26(4,7%)	4(0,7%)	49(8,8%)	
Sul						
Sim	23(46,9%)	6(12,2%)	5(10,2%)	1(2,0%)	14(28,6%) <sup>b</sup>	0,009
Não	102(60,4%)	35(20,7%)	13(7,7%)	0(0,0%)	19(11,2%)	
Norte e Nordeste						
Sim	32(43,2%)	16(21,6%) <sup>a</sup>	9(12,2%) <sup>a</sup>	2(2,7%)	15(20,3%) <sup>e</sup>	0,000
Não	297(75,0%) <sup>c</sup>	51(12,9%)	21(5,3%)	2(0,5%)	25(6,3%)	
Centro-Oeste						
Sim	58(61,1%)	24(25,3%)	4(4,2%)	-	9(9,5%)	0,380
Não	61(56,5%)	22(20,4%)	7(6,5%)	-	18(16,7%)	

Tabela 4 - Dados clínicos, demográficos e laboratoriais relacionados a retinopatia diabética por região geográfica (Conclusão)

Variáveis	RD ausente	RDNP leve	RDNP moderada	RDNP severa	RDP	p-Valor
<b>Hipertensão, n (%)</b>						
Sudeste						
Sim	47(33,6%)	37(26,4%) <sup>a</sup>	22(15,7%) <sup>i</sup>	2(1,4%)	32(22,9%) <sup>j</sup>	0,000
Não	433(70,9%) <sup>b</sup>	107(17,5%)	27(4,4%)	4(0,7%)	40(6,5%)	
Sul						
Sim	19(33,3%)	11(19,3%)	7(12,3%)	1(1,8%)	19(33,3%) <sup>f</sup>	0,000
Não	106(65,8%) <sup>f</sup>	30(18,6%)	11(6,8%)	0(0,0%)	14(8,7%)	
Norte e Nordeste						
Sim	16(28,1%)	17(29,8%) <sup>d</sup>	8(14,0%)	0(0,0%)	16(28,1%) <sup>e</sup>	0,000
Não	313(75,8%) <sup>k</sup>	50(12,1%)	22(5,3%)	4(1,0%)	24(5,8%)	
Centro-Oeste						
Sim	9(26,5%)	10(29,4%)	4(11,8%)	-	11(32,4%) <sup>d</sup>	0,000
Não	110(65,1%) <sup>f</sup>	36(21,3%)	7(4,1%)	-	16(9,5%)	

Legenda: Dados apresentados como média (DP) e n (%). Anos (A). Feminino (F). Índice de massa corporal (IMC). Retinopatia diabética não proliferativa (RDNP). Retinopatia diabética proliferativa (RDP).

Nota: \*p<0,006 vs todas as demais RD \*\* p<0,004 vs RDP \*\*\* p < 0,023 vs RDNP leve #p=0,032 vs RDNP moderada ## p<0,004 vs RDNP leve e RDP ###p<0,005 vs RDNP moderada +p<0,003 vs RDNP leve e moderada e RDP. ++ p<0,004 vs PDNP leve. <sup>a</sup> Resíduo Padrão 2.2 <sup>b</sup> Resíduo Padrão 3.0 <sup>c</sup>Resíduo Padrão 3.1 <sup>d</sup>Resíduo Padrão 3.7 <sup>e</sup> Resíduo Padrão 5.2 <sup>f</sup>Resíduo Padrão 4.2 <sup>g</sup> Resíduo Padrão 3.9 <sup>h</sup>Resíduo Padrão 8.3 <sup>i</sup>Resíduo Padrão 4.9 <sup>j</sup>Resíduo Padrão 5.9 <sup>k</sup>Resíduo Padrão 7.4 <sup>x</sup>Resíduo Padrão 1.8

Fonte: A autora, 2018.

A hipertensão apresentou maior prevalência no Sul, menor no Norte e Nordeste, p=0,000, e associação com a severidade da RD em todas as regiões do país. Assim como a dislipidemia, que apenas não apresentou associação com a severidade da RD no Centro-Oeste. A prevalência da dislipidemia foi maior no Sudeste e menor no Norte e Nordeste, p=0,001. Bem como, a proporção de tabagismo foi menor no Norte e Nordeste e maior na região Sul, p=0,000. Por sua vez, a prática de atividade física foi maior na região Norte e Nordeste do Brasil (41,8%, p=0,039).

Com relação ao status econômico, a região Centro-Oeste concentrou maior proporção da classe econômica alta, o Sul e Sudeste, classe média, e o Norte e Nordeste, classes baixa e

muito baixa,  $p=0,000$ . Além disso, o nível de educação foi maior na região Centro-Oeste,  $13,2 \pm 4,3$  anos de estudo, e menor na região Sudeste,  $12,0 \pm 3,5$  anos de estudo,  $p=0,004$ .

No que diz respeito ao nível de atenção do SUS, no Sudeste, o nível secundário apresentou maior frequência de RDNP moderada e o nível terciário de RDP. Por outro lado, no Norte e Nordeste, o nível secundário apresentou maior frequência de RDNP leve e RDP e o nível terciário apresentou uma proporção maior de casos de RD ausente,  $p=0,000$ .

### 6.3.2 Sudeste

No Sudeste, a média do IMC foi maior nos pacientes com RDNP moderada quando comparado aos pacientes sem RD ( $26,3 \pm 4,9$  vs  $24,0 \pm 3,9$ ),  $p=0,002$ . O nível médio da HbA1c foi menor na ausência de RD quando comparado a RDNP leve ( $8,7 \pm 2,0$  vs  $9,3 \pm 2,2\%$ )  $p<0,023$ . A dislipidemia, por sua vez, apresentou associação significativa com a presença de RDNP moderada,  $p=0,000$ , e houve maior concentração de tabagismo na RDP,  $p=0,048$ .

### 6.3.3 Sul

No Sul, pacientes com RDNP leve apresentaram maior média do IMC quando comparado aos pacientes sem RD ( $26,0 \pm 2,8$  vs  $23,9 \pm 4,0$ ),  $p=0,004$ . A dislipidemia apresentou associação significativa com a RDP,  $p=0,009$ . Além disso, houve maior concentração de tabagismo na RDNP moderada,  $p=0,049$ .

### 6.3.4 Norte e Nordeste

Na região Norte e Nordeste, o nível médio da HbA1c foi maior na RDNP moderada em comparação a ausência de RD e a RDNP leve ( $11,1 \pm 2,5$  vs  $9,0 \pm 2,1$  e  $9,1 \pm 2,3\%$ , respectivamente),  $p<0,005$ . A dislipidemia apresentou associação significativa com RDNP

moderada e RDP,  $p=0,000$ . O nível de educação foi menor na RDNP moderada,  $10,0 \pm 3,7$  anos de estudo, quando comparado a ausência de RD,  $12,7 \pm 3,9$  anos de estudo,  $p<0,005$ . Mais casos de RD ausente foi identificado na classe econômica média assim como a RDP nas classes econômicas baixa e muito baixa.

### 6.3.5 Centro-Oeste

Na região Centro-Oeste, pacientes com RDP apresentaram maior média do IMC quando comparado aos pacientes sem RD ( $25,8 \pm 4,5$  vs  $23,1 \pm 4,2$ ),  $p= 0,010$ .

### 6.3.6 Regressão Multinomial e *Stepwise* para RDNP

A regressão multinomial e o método *Stepwise* (Tabela 5) revelaram que a idade, a duração do diabetes, e o nível de HbA1c tiveram associação independente e significativa com a RDNP em todas as regiões geográficas do país. A hipertensão, como variável independente, também foi estatisticamente significativa no Sudeste (1,3, IC95% de 1,2-1,4,  $p=0,000$ ) e Norte e Nordeste (2,4, IC95% de 1,1-5,3,  $p=0,028$ ) do Brasil, enquanto o IMC foi no Sul (1,1, IC95% de 1,0-1,2,  $p=0,024$ ). No Centro-Oeste, o risco relativo de RDNP foi associado a etnia caucasiana (2,8, IC95% de 1,3-6,1,  $p=0,012$ ).

Tabela 5 - Modelo ajustado *Stepwise* para retinopatia diabética como variável dependente

<b>Sudeste</b>								
	<b>RDNP</b>				<b>RDP</b>			
	R.R	IC 95%		p-valor	R.R	IC 95%		p-valor
Idade	1,0	1,0	1,0	0,017	1,0	0,9	1,0	0,424
Duração do diabetes	1,1	1,0	1,1	0,000	1,1	1,1	1,2	0,000
HbA1c	1,3	1,2	1,4	0,000	1,2	1,0	1,4	0,058
IMC	1,0	1,0	1,1	0,155	1,1	1,0	1,1	0,080
Hipertensão	2,4	1,5	3,9	0,000	3,5	1,8	6,6	0,000
Atividade física	0,7	0,5	0,9	0,020	0,6	0,3	1,0	0,040
<b>Sul</b>								
	<b>RDNP</b>				<b>RDP</b>			
	R.R	IC 95%		p-valor	R.R	IC 95%		p-valor
Idade	1,0	1,0	1,1	0,047	1,0	0,9	1,1	0,459
Duração do diabetes	1,1	1,0	1,1	0,002	1,1	1,1	1,2	0,000
HbA1c	1,4	1,1	1,7	0,001	1,1	0,9	1,5	0,318
IMC	1,1	1,0	1,2	0,024	1,0	0,9	1,2	0,980
Hipertensão	1,3	0,5	3,2	0,628	5,7	1,9	17,5	0,002
Atividade física	1,7	0,8	3,5	0,154	2,5	0,9	6,7	0,076
<b>Norte e Nordeste</b>								
	<b>RDNP</b>				<b>RDP</b>			
	R.R	IC 95%		p-valor	R.R	IC 95%		p-valor
Idade	1,0	1,0	1,1	0,015	1,0	0,9	1,1	0,339
Duração do diabetes	1,1	1,0	1,1	0,001	1,2	1,1	1,3	0,000
HbA1c	1,2	1,1	1,4	0,001	1,2	1,0	1,4	0,041
IMC	1,1	1,0	1,1	0,221	0,9	0,8	1,0	0,063
Hipertensão	2,4	1,1	5,3	0,028	5,5	2,1	14,8	0,001
Status Econômico	0,6	0,4	1,1	0,126	0,2	0,1	0,5	0,002
<b>Centro-Oeste</b>								
	<b>RDNP</b>				<b>RDP</b>			
	R.R	IC 95%		p-valor	R.R	IC 95%		p-valor
Idade	1,1	1,0	1,1	0,041	1,0	0,9	1,1	0,419
Duração do diabetes	1,1	1,1	1,3	0,000	1,3	1,2	1,4	0,000
HbA1c	1,3	1,1	1,6	0,014	1,3	1,0	1,8	0,084
Caucasianos	2,8	1,3	6,1	0,012	0,5	0,2	1,6	0,262

Legenda: Índice de massa corporal (IMC). Retinopatia diabética não proliferativa (RDNP). Retinopatia diabética proliferativa (RDP).

Fonte: A autora, 2018

### 6.3.7 Regressão Multinomial e *Stepwise* para RDP

Considerando a RDP, a regressão multinomial e o método *Stepwise* revelaram significância estatística para duração do diabetes em todas as regiões geográficas e hipertensão no Sudeste, Sul e Norte e Nordeste do país. Por outro lado, a atividade física no Sudeste



mostrou-se como fator protetor para RDP (0,7, IC95% de 0,5-0,9,  $p=0,020$ ) assim como o status econômico alto e médio no Norte e Nordeste (0,2, IC95% de 0,1-0,5,  $p=0,002$ ).

### 6.3.8 Análise das variáveis relacionadas ao EMD por região geográfica

A análise das variáveis relacionadas ao EMD por região geográfica brasileira está apresentada na Tabela 6.

A duração do diabetes foi maior na presença do EMD nas regiões Sudeste e Centro-Oeste (19,8  $\pm$ 7,5 vs 16,7  $\pm$ 9,7 anos,  $p=0,047$  e 24,9  $\pm$ 10,3 vs 13,3  $\pm$ 8,2 anos,  $p=0,000$ , respectivamente). Maiores níveis de HbA1c apenas tiveram associação significativa com o EMD no Norte e Nordeste do Brasil (12,0  $\pm$ 3,1 vs 9,2  $\pm$ 2,2%,  $p=0,009$ ). Ainda no Norte e Nordeste, a presença do EMD foi maior na classe econômica muito baixa (40,0% vs 7,3%,  $p=0,016$ ). No Sul, pacientes que relataram atividade física tiveram menor prevalência do EMD (5,3% vs 94,7%,  $p=0,014$ ). A hipertensão apresentou associação significativa com EMD nas regiões Sudeste e Centro-Oeste (7,1%,  $p=0,000$  e 1,6%,  $p=0,016$ ), enquanto a dislipidemia somente apresentou associação significativa no Sudeste (5,3%,  $p=0,013$ ).

Após regressão multinomial e análise *stepwise*, as variáveis que atingiram significância estatística foram: hipertensão no Sudeste (5,6, IC95% de 2,2-14,4,  $p=0,000$ ), nível de HbA1c no Norte e Nordeste (1,5, IC95% de 1,2-2,0,  $p=0,001$ ) e duração do diabetes no Centro-Oeste (1,1, IC95% de 1,1-1,2,  $p=0,000$ ). O modelo não pode ser aplicado no Sul pelo reduzido número de casos de EMD nesta região.

Tabela 6 - Dados clínicos e laboratoriais do edema macular diabético por região geográfica

Variáveis	Edema Macular Diabético				
	Sim	Não	p-Valor		
<b>Duração do diabetes, a Média (DP)</b>	Sudeste	19,8 ±7,5	16,7 ±9,7	0,047	
	Sul	28,7±8,3	17,4 ±9,9	0,059	
	Norte e Nordeste	15,0 ±8,0	12,5 ±7,7	0,276	
	Centro-Oeste	24,9 ±10,3	13,3 ±8,2	0,000	
<b>Nível de HbA1c (%), Média (DP)</b>	Sudeste	9,6 ±2,9	8,8±2,0	0,328	
	Sul	10,5 ±3,3	9,0 ±2,1	0,059	
	Norte e Nordeste	12,0 ±3,1	9,2 ±2,2	0,009	
	Centro-Oeste	8,8 ±1,7	9,1±2,1	0,658	
<b>IMC, Média (DP)</b>	Sudeste	25,4 ±4,0	24,5±4,5	0,250	
	Sul	25,5 ±0,8	24,5 ±3,9	0,409	
	Norte e Nordeste	23,9±2,8	23,5 ±3,6	0,718	
	Centro-Oeste	25,1 ±5,0	23,8 ±4,4	0,353	
<b>Hipertensão</b>	Sudeste	Yes	10(7,1%)*	130(92,9%)	0,001
		No	9(1,5%)	602(98,5%)*	
	Sul	Yes	2(3,5%)	55(96,5%)	0,168
		No	1(0,6%)	160(99,4%)	
	Norte e Nordeste	Yes	2(3,5%)	55(96,5%)	0,252
		No	6(1,5%)	407(98,5%)	
	Centro-Oeste	Yes	6(17,6%)**	28(82,4%)	0,016
		No	8(4,7%)	161(95,3%)**	
<b>Dislipidemia</b>	Sudeste	Yes	10(5,3%)**	180(94,7%)	0,013
		No	9(1,6%)	550(75,3%)**	
	Sul	Yes	1(2,0%)	48(98,0%)	0,536
		No	2(1,2%)	167(98,8%)	
	Norte e Nordeste	Yes	3(4,1%)	71(95,9%)	0,116
		No	5(1,3%)	391(98,7%)	
	Centro-Oeste	Yes	5(13,2%)	33(86,8%)	0,146
		No	9(5,5%)	156(94,5%)	

Legenda: Índice de massa corporal (IMC).

Nota: \* Resíduo Padrão 3,9 \*\* Resíduo Padrão 2,8 \*\*\* Resíduo Padrão 5,8 + Resíduo Padrão 2,1 ++ Resíduo Padrão 4,7 +++

Resíduo Padrão 3,3 #Resíduo Padrão 5,0 ##Resíduo Padrão 4,1.

Fonte: A autora, 2018.

### 6.3.9 Regressão Multinomial e *Stepwise* para RDNP, RDP e EMD com as regiões como variáveis independentes

Quando aplicados a regressão multinomial e o método de *stepwise* considerando a região como variável independente, não houve diferença na prevalência da RDNP entre as regiões brasileiras. Por outro lado, no Centro-Oeste do país, as prevalências da RDP (2,4, IC95% de 1,1-5,1,  $p=0,022$ ) e do EMD (7,4, IC95% de 2,0-27,6,  $p=0,003$ ) foram significativamente maiores.

## 7 DISCUSSÃO

Dados de prevalência da RD irão variar conforme o método do estudo e os dados clínicos da população estudada. Este fato, associado à realidade social e cultural diversa de cada uma das cinco regiões geográficas brasileiras, refletem os resultados gerais apresentados por este estudo. A região Norte e Nordeste apresentou em análises iniciais uma menor prevalência da RD assim como apresentou uma população mais jovem, com menor média de duração do diabetes, menor prevalência de hipertensão e de dislipidemia. Por outro lado, o Sul apresentou maior prevalência de RDP e maior média de duração do diabetes, assim como uma maior prevalência de hipertensão e tabagismo. Ajustando nosso modelo para investigar diferenças reais na prevalência da RD entre as regiões brasileiras não encontramos diferenças quanto a RDNP. No entanto, a região Centro-Oeste concentrou casos mais severos desta doença, já que a prevalência da RDP e do EMD foi maior nesta parte do Brasil independente dos demais fatores de risco, idade, sexo, etnia, nível de educação, status econômico, duração do DM, HbA1c, IMC, atividade física, tabagismo, hipertensão, dislipidemia e nível de atenção. A determinação dos fatores que levam a uma RD mais severa em pacientes com DM1 na região Centro-Oeste do país requer maiores estudos e esclarecimentos.

Como um país de território continental, miscigenação racial e cultural, o Brasil vive uma realidade de grande desigualdade socioeconômica. O índice de desenvolvimento humano (IDH) revela profundas diferenças dentro do país. O Distrito Federal, apresenta o maior IDH do Brasil, 0,839, considerado um índice muito alto. Por outro lado, as regiões Norte e Nordeste apresentam um nível de IDH médio em metade de suas Unidades da Federação, com o menor índice de 0,667 em 2014, além de um baixo nível de educação em dois de seus estados (34). Além de diferenças no desenvolvimento social e econômico, hábitos culturais em cada uma das cinco regiões brasileiras podem influenciar os fatores de risco de doenças crônicas, e portanto a severidade da RD, relacionado aos hábitos alimentares e ao estilo de vida (35). Essa combinação de realidades cria um panorama complexo e multifatorial que desafia a abordagem de saúde no Brasil.

A prevalência de qualquer RD e RDP em cada região brasileira correlaciona-se com a prevalência estimada de uma meta-análise em pacientes DM1 (36), que variou de 20,53% e 0,37%, respectivamente, em pacientes com menos de 10 anos de duração do DM até 55,55% e 19,46%, respectivamente, em pacientes com duração entre 10 e menos de 20 anos de DM. Nesta

meta-análise, a prevalência do EMD em pacientes com DM1 e duração do diabetes entre 10 e 20 anos foi de 12,27%. No nosso estudo, a prevalência do EMD na região Centro-Oeste do Brasil tem maior correlação com a estimativa global, mas a prevalência da maculopatia no Sul, Sudeste e Norte e Nordeste foi menor do que o esperado.

Como já amplamente comprovado (37,38), o tempo de diabetes apresentou em nossa amostra relação direta com a presença e severidade da RD em todas as regiões estudadas. A mesma relação foi encontrada quanto à presença do EMD no Sudeste e Centro-Oeste. Esses resultados reforçam o papel da duração do DM como um grande fator de risco no desenvolvimento e severidade da RD.

Em nosso estudo, o controle glicêmico foi variável independente no desenvolvimento da RD em todas as regiões brasileiras. Realidade evidenciada desde o DCCT e por diversos outros estudos, ressaltando a HbA1c como importante fator de risco modificável (39-42). Nenhuma das 4 regiões estudadas atingiram média da HbA1c dentro dos níveis recomendados para um controle clínico e metabólico adequado estabelecido pela Sociedade Brasileira de Diabetes e ADA (43,44) e apenas o Sudeste atingiu níveis médios abaixo de 9,0%, que define controle glicêmico insuficiente. Nós reforçamos a atenção especial que merece o Norte e Nordeste do Brasil, já que a região apresentou o maior nível médio de HbA1c e o controle glicêmico como fator independente para o EMD.

Uma relação positiva entre RD e hipertensão tem sido constantemente demonstrada (45-47). A prevalência de hipertensão foi maior no Sul, onde o risco de RDP foi cinco vezes maior na presença de hipertensão, assim como o risco de EMD no Sudeste. Como um reconhecido fator de risco modificável no desenvolvimento e severidade da RD, a hipertensão teve um forte impacto no Sul, Sudeste e Norte e Nordeste do Brasil. A dislipidemia teve relação com a presença e severidade da RD no Sul, Sudeste e Norte e Nordeste, mas não apresentou significância como fator independente.

O IMC ainda não está claramente associado à presença e severidade da RD nos pacientes com DM1. Em nosso estudo, o sobrepeso foi observado entre os pacientes com RDNP moderada no Sudeste e RDP na região Centro-Oeste. No Sul, o IMC mostrou ser fator independente na RDNP. Por estes motivos, o sobrepeso é um fator que merece atenção nos pacientes com DM1. Da mesma forma, o papel do tabagismo também é controverso, mas em nosso estudo o Sul e Sudeste devem estar atentos a este fator que se mostrou associado a RD. (48)

Nosso estudo apresentou a realidade econômica diversa das regiões geográficas brasileiras e melhor correlacionou esta realidade com a RD no Norte e Nordeste. Nesta região,

a classe média e alta apresentou 80% menos chance de ter RDP e a prevalência do EMD foi maior no status econômico muito baixo. Além disso, o menor nível de educação mostrou associação com a gravidade da RD, o que pode ser explicado em parte por uma menor capacidade de compreensão do DM e os cuidados que este requer. Dados de uma pesquisa nacional nas cinco regiões brasileiras revelaram menores níveis de saúde e menor uso do sistema de saúde no Norte e Nordeste do Brasil quando comparado às demais regiões (49). O acesso insuficiente ao serviço de saúde nesta região do país é uma realidade conhecida e vai se refletir em todos os aspectos de saúde do indivíduo, combinado com a desigualdade social, quando indivíduos em vulnerabilidade social terão menor acesso ao sistema de saúde público ou privado. Além disso, em nosso estudo, na região Norte e Nordeste, o nível secundário de atenção do sistema de saúde concentrou uma maior frequência de RDP do que o nível terciário, que, por sua vez concentrou uma maior frequência de pacientes sem RD. Uma inversão do fluxo de como o SUS foi estruturado para funcionar no Brasil, onde o nível terciário deve conter os casos mais severos e o sistema está mais estruturado para as demandas complexas de tratamento. Como esperado, nosso estudo demonstra sinais de um sistema de saúde melhor organizado no Sudeste, onde o nível terciário apresentou uma maior frequência de casos de RDP. Vale ressaltar, que o Centro-Oeste, que apresentou maior prevalência dos estágios mais graves da doença no país, foi representado por um centro de nível secundário, denunciando uma realidade de complexidade de pacientes no nível secundário na atenção pública à saúde que necessita ser revista.

Independente da RD, a população em estudo, ainda que em sua média geral jovem, pode apresentar outras doenças oculares como catarata e glaucoma, o que reforça o papel fundamental do exame oftalmológico de rotina no cuidado de saúde dos pacientes com DM1.

Até onde conhecemos, este é o primeiro grande estudo em tamanho amostral que tem o objetivo de estudar a prevalência da RD e seus principais fatores de risco em cada uma das cinco regiões brasileiras envolvendo somente pacientes com DM1. Representando uma população jovem e diversa com DM1 no Brasil, englobou uma variedade de grupos étnicos e de diferentes padrões econômicos de todas as cinco regiões brasileiras. Isso constitui a principal força do estudo.

Este estudo apresenta algumas limitações. A classificação do EMD foi feita sem uma avaliação à lâmpada de fenda, o que pode ter subestimado a prevalência da maculopatia em nossos resultados. A classificação da retinopatia não foi realizada por um mesmo examinador, e isto também pode ser considerado como uma limitação, embora todas as classificações tenham sido realizadas por retinólogos que receberam treinamento conjunto em centro universitário.

Sabemos que na atualidade os estudos que avaliam a prevalência da retinopatia em abrangência populacional utilizam os métodos mais recentes da Telemedicina, porém esta ainda não é uma realidade em nosso país. O menor número de participantes no Norte do Brasil nos levou a combinar dados com o Nordeste, o que limita a nossa capacidade de distinguir a prevalência da RD nessas duas importantes regiões do país. O diagnóstico de DM1 com bases clínicas também poderia ser listado como uma limitação.

## CONCLUSÃO

Nós concluimos que não houve diferença na prevalência de RDNP em pacientes com DM1 das diferentes regiões brasileiras. Além disso, houve uma maior prevalência de RDP e EMD, considerados estágios da doença que ameaçam a visão, na região Centro-Oeste do país, o que merece maiores investigações e estudos. A duração do diabetes é de importância central para todos, assim como o controle glicêmico, que merece maior esforço para atingir menores níveis em todas as regiões do Brasil, e em especial nas regiões Norte e Nordeste. A hipertensão é outro fator fundamental para todas as regiões, em especial para o Sul e Sudeste. Finalmente, pacientes em vulnerabilidade econômica e social merecem maior atenção nas regiões Norte e Nordeste do Brasil.



## REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Diabetes statistics for Youth. 2004. Disponível em: <http://www.diabetes.org/utills/printthispage.jsp> Acesso em: 12 Mar 2015.
2. Esteves J, Laranjeira AF, Roggia MF, Dalpizol M, Scocco M, Kramer CK, Azevedo MJ, Canani LH. Diabetic retinopathy risk factors. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(3):431-41.
3. Esteves JF, Kramer CK, Azevedo MJ, Stolz AP, Roggia MF, Laranjeira A, Miozzo SA, Rosa C, Lambert JH, Pecis M, Rodrigues TC, Canani LHS. Prevalence of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(3):268-73.
4. Gomes MB, Negrato. BrazilDiab1SG. Retirement due to disabilities in patients with type 1 diabetes a nationwide multi center survey in Brazil. *BMC Public Health*. 2015;15:486-95. DOI 10.1186/s12889-015-1812-4.
5. International Diabetes Federation. The Diabetes Atlas. 7th ed. 2015. Disponível em: <http://www.idf.org/diabetesatlas>. Acesso em: 21 Dez 2016.
6. World Health Organization. Diabetes: Fact sheet. 2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>. Acesso em: 21 Dez 2016.
7. IBGE. Países. 2016. Disponível em: [paises.ibge.gov.br](http://paises.ibge.gov.br). Acesso em: 15 Mar 2017.
8. Walsh MG, Zgibor J, Borch-Johnsen K, Orchard TJ. DiaComp investigators. A multinational comparison of complications assessment in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1610-17.
9. Rodrigues TC, Pecis M, Canani LH, Schreiner L, Kramer CK, Biavatti K, Macedo B, Esteves JF, Azevedo MJ. Caracterização de pacientes com diabetes Mellitus tipo 1 do sul do Brasil: complicações crônicas e fatores associados. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(1):67-73.
10. Sampaio E, Almeida HGG, Delfino VDA. Nefropatia e retinopatia em diabéticos do tipo 1 de um programa de atendimento multiprofissional universitário. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(3):410-418.
11. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:520-526.
12. The Diabetes Control and Complications Trial Study Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med*. 1993;329:977-86.

13. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, Larsen M, Flynn H, Hernandez-Medina M, Ranganathan G, Wirostko B, Pleil A, Mitchell P. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32:2307–13
14. Nathan DM. DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9–16.
15. Gomes MB, Coral M, Cobas RA, Dib SA, Canani LH, Nery M et al. Prevalence of adults with type 1 diabetes who meet the goals of care in daily clinical practice: A nationwide multicenter study in Brazil. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(1):63–70.
16. Friederich M, Hansell P, Palm F. Diabetes, oxidative stress, nitric oxide and mitochondria function. *Curr Diabetes Rev*. 2009;5:120-144.
17. Dworakowski R, Anilkumar N; Zhang M; Shah AM. Redox signalling involving NADPH oxidase-derived reactive oxygen species. *Biochem Soc Trans*. 2006; 34:960-964.
18. Brandes RP. Composition and functions of vascular nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases. *Trends Cardiovasc Med*. 2008; 18:15-9.
19. Ryan SJ. *Retina*. 4th ed. California: Elsevier; 2006.
20. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology*. 1991;98:766–85.
21. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein ER, Lee PP, Agardh CD, Dvairs M, et al. Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales. *Ophthalmology*. 2003;110:1677-82.
22. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004; 82:844–51.
23. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, Wykoff CC, Gardner TW. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diab Care*. 2017;40(3): 412-18. <https://doi.org/10.2337/dc16-2641>
24. Cheung N, TY Wong. Diabetic retinopathy and systemic vascular complications. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27(2):161-76.
25. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):520-26.
26. Garg S, Davis RM. Diabetic Retinopathy Screening Uptade. *Clinical Diabetes*. 2009. 27(4):140-5.

27. Looker HC, Nyangoma SO, Cromie DT, Olson JA, Leese GP, Black MW, et al. On behalf of the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group and the Scottish Diabetic Retinopathy Collaborative. Rates of referable eye disease in the Scottish National Diabetic Retinopathy Screening Programme. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:790–5
28. Retinopathy Working Party. A protocol for screening for diabetic retinopathy in Europe. *Diabet Med*. 1991;8:263–7
29. Chabouis A, Berdugo M, Meas T, Erginay A, Laloi-Michelin M, Jouis V, et al. Benefits of OPHDIAT, a telemedical network to screen for diabetic retinopathy, a retrospective study in five reference hospital center. *Diabetes Metab*. 2009; 35:228-32.
30. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo 2000. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/censo>. Acesso em: 10 Jul 2010.
31. ABEP. Brazilian Economic classification criteria. 2010. Disponível em: <http://www.abep.org>. Acesso em: 10 Jul 2010.
32. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo 2010. Disponível em: <https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=5&uf=00>. Acesso em: 24 Mar 2017.
33. DECIT. Departamento de ciência e tecnologia. 2012. Disponível em: <http://www.in.gov.br/imprensa/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=47&data=12/04/2010>. Acesso em: 10 Jul 2010.
34. PNUD, IPEA, Fundação João Pinheiro. Atlas do desenvolvimento Humano. 2014. Disponível em: [http://www.atlasbrasil.org.br/2013/data/rawData/RadarIDHM\\_Analise.pdf](http://www.atlasbrasil.org.br/2013/data/rawData/RadarIDHM_Analise.pdf). Acesso em: 21 Dez 2017.
35. IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Brasil, grandes regiões e unidades da Federação. 2013. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94074.pdf>. Acesso em: 20 Dez 2017.
36. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al . Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35: 556–64.
37. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:520–526.
38. 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.

39. Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Ganes T, Kierulf P, Smeland E, et al. Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy: The Oslo study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:1195–9.
40. Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jorgensen K, Sandvik L, Hanssen KF. Blood glucose concentrations and progression of diabetic retinopathy: The seven year results of the Oslo study. *Br Med J*. 1992;304:19–22.
41. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early treatment diabetic retinopathy study report 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:233–52.
42. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233–44.
43. SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2015/2016. Disponível em: <http://www.diabetes.org>. Acesso em: 29 Out 2017.
44. American Diabetes Association. Standards of medical care 2015. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl 1:S41–8.
45. Ballard DJ, Melton LJ, Dwyer MS, Trautmann JC, Chu CP, O’Fallon WM, et al. Risk factors for diabetic retinopathy: A population-based Study in Rochester, Minnesota. *Am Diabetes Assoc Diabetes Care*. 1986;9(4):332–42.
46. Zhang LY, Krzentowski G, Albert A, Lefèbrve PJ. Risk of Developing Retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial Type 1 Diabetic Patients With Good or Poor Metabolic Control. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1275–79. doi: 10.2337/diacare.24.7.1275
47. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM, UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1631–40.
48. Wat N, Wong RLM, Wong IYH. Association between diabetic retinopathy and systemic risk factors. *Hong Kong Med J*. 2016;22(6): 589–99. doi: 10.12809/hkmj164869
49. Viacava F, Bellido JG. Health, access to services and sources of payment, according to household surveys. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2016.21(2):351–70. doi: 10.1590/141381232015212.19422015

## APÊNDICE – Termo de consentimento livre e esclarecido

### TÍTULO DO PROJETO:

Avaliação de estratégias de rastreamento e diagnóstico da retinopatia diabética e neuropatia sensitiva distal e identificação de biomarcadores de complicações crônicas em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 com análise econômica do tratamento do diabetes e de suas complicações. Estudo aninhado ao estudo Multicêntrico Brasileiro de Diabetes Mellitus tipo 1

**COORDENADOR GERAL DO PROJETO:** Prof Dra Marília de Brito Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL DO CENTRO:** .....

**LOCAL DE REALIZAÇÃO DO PROJETO:** .....

O Sr (a) está sendo convidado (a) para participar de um estudo multicêntrico acadêmico sob a coordenação geral da Prof. Dra. Marília de Brito Gomes (UERJ) e responsabilidade do seu centro da Dr(a)..... do Serviço .....

Os objetivos deste estudo estão descritos neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. É importante que você entenda porque o estudo está sendo realizado e o que ele envolverá. Portanto, leia com calma e atenção e analise cuidadosamente estas informações antes de decidir se você deseja participar. Não hesite em fazer perguntas para a equipe do estudo caso algum ponto não esteja claro ou se você desejar mais informações.

O Sr(a) deve ler e assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes que quaisquer atividades relacionadas ao estudo possam ser realizadas.

### OBJETIVOS DO ESTUDO

- Avaliar a prevalência das complicações crônicas do diabetes (retinopatia, nefropatia, neuropatia periférica e autonômica cardíaca e doença cardiovascular) nos pacientes diabéticos tipo 1 em acompanhamento nas unidades ambulatoriais e hospitalares públicos conveniados ao Sistema Único de Saúde (SUS) nas diferentes regiões do Brasil e avaliação dos custos da doença.
- Identificar marcadores de risco das complicações crônicas relacionadas ao diabetes (demográficos, clínicos, laboratoriais e genéticos).
- Avaliar a distribuição dos diferentes genótipos dos genes da enzima conversora da angiotensina (I/D), do componente p22phox da NADPH oxidase (242 C/T), das citocinas IL6 (promotor – 174 C/G), TGFβ1 (códon 10C/T, códon 25C/G), IL10 (-1082A/G, -819T/C, -592A/C), TNFα (-308 G/A), do gene IFNγ (+874 T/A) e dos genes *GCLC* (-129C/T), *NOX4* (-1435C/A), *CYBA* (-675A/T, não tem registro) e *TKT* (-3787T/G) ( rs9521445, rs39075, rs11186286, rs451041, rs7956328, rs1041466, rs1888747, rs1788390, rs3017887, rs7637934) nos pacientes portadores de DM 1 e em indivíduos não diabéticos das diferentes regiões do Brasil.

- Avaliar se os polimorfismos acima descritos são associados à presença das complicações crônicas do diabetes.
- Avaliar os custos do tratamento e acompanhamento do diabetes e suas complicações.

**DADOS E PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS:**

- Coleta de dados através de um questionário, exame físico, exame de fundo de olho, exame cardiológico;
- Coleta de sangue de 10 ml de sangue para análise bioquímica;
- Coleta de 10 ml de sangue para análise dos polimorfismos genéticos descritos acima;
- Coleta de 2 amostras de urina para análise de albuminúria;

Todo o material coletado (sangue e urina) será utilizado para as análises do presente estudo. O material será encaminhado ao laboratório do centro participante para análise bioquímica e ao laboratório da Disciplina de Diabetes da UERJ para análise de TSH e T4 livre (função da tireóide). O material coletado para análise dos polimorfismos genéticos será encaminhado ao Laboratório de Histocompatibilidade (HLA) da UERJ para extração do DNA e posteriormente encaminhado aos centros de referência para análise específica. As amostras de DNA serão armazenadas no laboratório de HLA da UERJ para análise de futuros marcadores genéticos de risco de complicações da doença. Toda nova pesquisa a ser feita com o material armazenado será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e, quando for o caso, da CONEP.

Os exames cardiológicos serão o eletrocardiograma de repouso (ECG) e a avaliação do sistema nervoso autonômico cardíaco. Este exame dura cerca de 20 minutos e é indolor. É semelhante a um ECG, com a diferença de que em um momento do exame será necessário que você faça algumas manobras: respirar profundamente, assopear contra uma válvula e levantar-se.

**CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS COLETADOS:**

Todas as informações coletadas serão mantidas em caráter sigiloso e utilizadas apenas para fins científicos.

**PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO:**

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Se o Sr (a) aceitou inicialmente em participar do estudo e depois decidiu sair por qualquer razão, você não terá nenhum prejuízo em seu atendimento dentro deste hospital.

Seus sucessores ou a quem de direito terá direitos sobre o material biológico armazenado em caso de óbito ou condição incapacitante do participante.

O Sr (a) ou seu representante legal poderá retirar o consentimento de guarda da amostra biológica humana armazenada no biobanco a qualquer tempo, com validade a partir da data da decisão tomada, devendo manifestar sua decisão através de documento devidamente assinado.

**CUSTOS:**

Não haverá nenhum custo ou remuneração para você participar do estudo.

**RISCOS E BENEFÍCIOS:**

**RISCOS:** Sua participação neste estudo não vai prejudicar o tratamento da sua doença, nem causar nenhum dano ao Sr (a).

**BENEFÍCIOS:** Não haverá nenhum benefício direto se o Sr (a) participar deste estudo, porém a pesquisa produzirá resultados que poderão ajudar outros pacientes no futuro.

**CONTATO:**

Se o Sr (a) tiver dúvida ou necessitar de esclarecimentos sobre a pesquisa, por favor, entre em contato com a Dr (a) .....nos telefones..... ( ) .

Para obter informações adicionais sobre seus direitos como sujeito de pesquisa referente à sua participação neste estudo, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do ....., email:.....telefone: ( ) ..... Ramais: .....

**CONSENTIMENTO:**

Confirmo que, após receber as informações referentes aos objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que o estudo possa acarretar, ler e entender o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tirar todas as minhas dúvidas, concordo em participar voluntariamente do estudo.

Autorizo o armazenamento e guarda do material biológico colhido (sangue e DNA extraído do sangue) e sua utilização em futuras pesquisas ( ) sim ( ) não

**PACIENTE/REPRESENTANTE LEGAL**

Nome completo
Assinatura
Data:

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL ou PESSOA AUTORIZADA:**

Nome completo
Assinatura
Data:

Uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá ser entregue ao paciente para que possa levar para casa.



## ANEXO A – Comitê de ética em pesquisa



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Rio de Janeiro, 10 de novembro de 2010

Do: Comitê de Ética em Pesquisa  
Prof.: Wille Oigman  
Para: Coord. Prof<sup>a</sup>. Marília de Brito Gomes

Registro CEP/HUPE: 2769/2010 (este número deverá ser citado nas correspondências referentes ao projeto)  
CAAE: 0214.0.228.000-10

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, após avaliação, considerou o projeto, "ESTRATÉGIAS DE RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO DE RETINOPATIA E NEUROPATIA DIABÉTICA E IDENTIFICAÇÃO DE BIOMARCADORES DE COMPLICAÇÕES CRÔNICAS EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 ASSOCIADO A ANÁLISE ECONÔMICA DO TRATAMENTO" aprovado, encontrando-se este dentro dos padrões éticos da pesquisa em seres humanos, conforme Resolução n.º196 sobre pesquisa envolvendo seres humanos de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, bem como o termo de consentimento livre e esclarecido.

O pesquisador deverá informar ao Comitê de Ética qualquer acontecimento ocorrido no decorrer da pesquisa.

O Comitê de Ética solicita a V. S<sup>a</sup>., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

Prof. Wille Oigman  
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
HUPE/UERJ

CEP - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
AV. VINTE E OITO DE SETEMBRO, 77 TÉRREO - VILA ISABEL - CEP 20551-030  
TEL: 21 2587-6353 - FAX: 21 2264-0853 - E-mail: cep-hupe@uerj.br

**ANEXO B** – Comprovante de submissão de artigo

DIMS-D-18-00016

Regional differences in the prevalence of diabetic retinopathy: a multi center study in Brazil

Karla Rezende Guerra Drummond; Fernando Korn Malerbi; Paulo Henrique Morales; Tessa Cerqueira Lemos Mattos; André Araújo Pinheiro; Felipe Mallmann; Ricardo Vessoni Perez; Franz Schubert Lopes Leal; Laura Gomes Nunes de Melo; Marília Brito Gomes

Diabetology & Metabolic Syndrome

Dear Mrs Drummond,

Thank you for submitting your manuscript, "Regional differences in the prevalence of diabetic retinopathy: a multi center study in Brazil", to Diabetology & Metabolic Syndrome

The submission id is: DIMS-D-18-00016

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the journal website.

If you forgot your password, you can click the 'Send Login Details' link on the EM Login page at <https://dms.editorialmanager.com/>.

Best wishes,

Editorial Office

Diabetology & Metabolic Syndrome

<https://dmsjournal.biomedcentral.com/>