

ANDRÉ CHATEAUBRIAND CAMPOS

**Associação entre doença arterial coronária obstrutiva e
retinopatia diabética: um estudo transversal de
angiotomografia das artérias coronárias e avaliação retiniana
multimodal**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano
Junior

São Paulo

2023

ANDRÉ CHATEAUBRIAND CAMPOS

**Associação entre doença arterial coronária obstrutiva e
retinopatia diabética: um estudo transversal de
angiotomografia das artérias coronárias e avaliação retiniana
multimodal**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano
Junior

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Campos, André Chateaubriand
Associação entre doença arterial coronária
obstrutiva e retinopatia diabética : um estudo
transversal de angiotomografia das artérias
coronárias e avaliação retiniana multimodal / André
Chateaubriand Campos. -- São Paulo, 2023.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Carlos Vicente Serrano Junior.

Descritores: 1.Doença da artéria coronariana
2.Diabetes mellitus 3.Retinopatia diabética
4.Angiotomografia de coronárias 5.Tomografia de
coerência óptica

USP/FM/DBD-229/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

À minha esposa: **Louise**, pela motivação maior nessa jornada, pelo amor sólido e apoio diário.

Às minhas origens: **João de Deus, Aurea, Gabriela e Rebeca**. Pelo amor, inspiração, compreensão, incentivo.

Agradecimentos

Ao meu orientador, **Professor Carlos Serrano**, pelas oportunidades oferecidas ao longo dessa parceria, pela ampla confiança, pelo exemplo de alguém genuinamente preocupado com o sucesso daqueles que o rodeiam.

Ao **Dr. Eduardo Lima**, pela paciência, amizade e pela aplicação do seu notório saber à melhor condução desse projeto.

Ao **Dr. Sérgio Pimentel**, pelo suporte, pelos numerosos ensinamentos oftalmológicos e pela liderança da equipe de oftalmologia.

À minha amiga **Renata Maia**, pelo suporte na coleta, análise e aperfeiçoamento do banco de dados. E, juntamente com **Guilherme Dahia**, pelo incentivo e suporte incondicionais.

Aos colegas da oftalmologia, **Livia Conci, Pedro Rissoli, Tomás Minelli, Andrea Morato**, sem os quais a coleta dos dados para esse trabalho não seria possível. Agradeço pelo convívio harmonioso e suporte nas mais diversas situações.

Aos **Drs. Roberto Nery e César Nomura**, pela dedicação e paciência no reprocessamento de dados angiotomográficos.

Ao **Professor Peter Karl Jacobsen**, pela enorme contribuição no estabelecimento da parceria InCor-Dinamarca e pela hospitalidade.

A **Diana My Frodi**, pela amizade e prestatividade no período em que estive em Copenhague trabalhando neste projeto.

Ao Ministério das relações exteriores da Dinamarca, em especial a **Tina Gottlieb**, pela eficiência no estabelecimento de uma parceria internacional, origem deste projeto. A **Terkel Borg**, por garantir a continuação bem-sucedida dessa colaboração.

A meu amigo **Caio Cafezeiro**, parceiro de residência, ecocardiografia e pós-graduação, por compartilhar a jornada lado-a-lado, com lealdade, e por todo suporte dado no processamento de dados.

A toda Unidade Clínica de Aterosclerose de InCor, em especial **Simone e Monique**, por possibilitarem grandes avanços no andamento deste projeto, Aos amigos **Diego Moura, Mateus Feitosa, Marcel Pereira e Henrique Pinesi**, pela amizade e convivência.

A meus amigos **Ricardo Alvim, Isaac Matos, Victor Castro Lima, Yuri Neves, Marcos Alves, Iuri Resedá, Rafael Calazans, Arnóbio Filho, Thiago Ramacciotti e Marcelo Kirschbaum** pela amizade desde os tempos de faculdade, pelos conselhos sinceros e por serem sempre um porto seguro a quem recorrer em momentos de tristeza e alegria.

Aos mestres da pesquisa ainda na graduação, **Dra. Adriana Latado e Dr. Edval Gomes**, por semearem aquilo que hoje colho.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado *de* International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com List of Journals Index ed in Index Medicus.

Sumário

Lista de siglas e abreviaturas**Lista de tabelas****Lista de figuras****Resumo****Abstract**

1.	INTRODUÇÃO	01
1.1	O impacto do diabetes mellitus e suas complicações vasculares.....	02
1.2	Doença arterial coronária em pacientes diabéticos.....	03
1.3	Visão contemporânea da retinopatia diabética.....	04
1.4	Interface fisiopatológica entre complicações microvasculares e macrovasculares no diabetes mellitus.....	05
1.5	Interface clínica entre retinopatia diabética e doença arterial coronária.....	08
1.6	Métodos diagnósticos da retinopatia diabética e da doença arterial coronária (DAC)	09
2.	OBJETIVOS	16
2.1	Primário.....	17
2.2	Secundários.....	17
3	MÉTODOS.....	18
3.1	Desenho do estudo	19
3.2	Seleção de participantes.....	20
3.3	Critérios de inclusão	21
3.4	Critérios de exclusão	21
3.5	Definições de doença arterial coronária, de diabetes mellitus e de retinopatia diabética.....	22
3.6	Deteção da DAC pela angiotomografia de coronárias.....	23
3.7	Deteção da retinopatia diabética pela avaliação retiniana multimodal.....	25
3.8	Cálculo amostral.....	27
3.9	Desfecho Primário.....	28

3.10	Desfechos Secundários.....	28
3.11	Análise estatística.....	28
4	RESULTADOS	30
4.1	Comorbidades, características angiotomográficas e uso de medicamentos de acordo com a presença de doença arterial coronária obstrutiva.....	32
4.2	Comorbidades e características angiotomográficas de acordo com a presença de retinopatia diabética.....	39
4.3	Avaliação retiniana multimodal.....	43
4.3.1	Prevalência de RD e achados da retinografia <i>ultra-widefield</i>	43
4.3.2	Achados da SD-OCT.....	48
4.3.3	Achados da OCT- angiografia.....	51
4.4	Análise de correlação entre variáveis angiotomográficas e oftalmológicas.....	55
4.5	Análises de correlação entre taxa de filtração glomerular e variáveis angiotomográficas e oftalmológicas.....	57
4.6	Análises univariada e multivariada para avaliação do efeito da presença de DAC.....	58
4.7	Análises univariada e multivariada para pesquisa de variáveis com associação independente à retinopatia diabética.....	59
5.	DISCUSSÃO.....	61
5.1	Olhar sobre a interdisciplinaridade no cuidado do paciente portador de DM	62
5.2	Achados angiotomográficos: relevância e comparação com dados da literatura.....	63
5.3	Prevalência e gravidade de RD: comparação com dados da literatura.....	64
5.4	Relevância dos achados característicos de RD na ARMM.....	66
5.5	Relação entre a gravidade de DAC e de RD	68
5.6	Interpretação dos achados de doença renal.....	69
5.7	Perspectivas futuras e aplicabilidade.....	70
5.8	Ponderações sobre variáveis associadas de forma independente à presença de RD	71
5.9	Limitações	72

6.	CONCLUSÃO.....	73
7.	ANEXOS.....	75
8.	REFERÊNCIAS.....	80
	APÊNDICE.....	93

Listas

ADA	Artéria descendente anterior
ACD	Artéria coronária direita
ACX	Artéria circunflexa
Anti-VEGF	Anti -fator de crescimento vascular endotelial
ARMM	Avaliação retiniana multimodal
AV	Arteriovenoso
BRA	Bloqueador do receptor da angiotensina
CCTA	Angiotomografia de coronárias
CID	Código internacional de doenças
CKD-EPI	<i>Chronic kidney disease epidemiology collaboration</i>
DAC	Doença arterial coronária
DM	Diabetes Mellitus
DVM	Densidade vascular média
DPP4	Dipeptil-peptidase 4
DRIL	Desorganização da retina interna
ECG	Eletrocardiograma
ECS	Espessura da coroide subfoveal
EDI-OCT	Tomografia de coerência óptica com profundidade de imagem aprimorada
EFC	Espessura foveal central
EPR-Bruch	Epitélio pigmentado retiniano-Bruch
ETDRS	<i>Early treatment diabetic retinopathy study</i>
GLP1	Peptídio glucagon-like tipo 1
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
IMC	Índice de massa corpórea
InCor	Instituto do Coração
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MER	Membrana epirretiniana
OCT	Tomografia de coerência óptica
OCTA	Tomografia de coerência óptica angiografia
OR	<i>Odds ratio</i>
PCM	Plexo capilar médio
PCS	Plexo capilar superficial
PCP	Plexo capilar profundo
RD	Retinopatia diabética
RM	Revascularização miocárdica
SCA	Síndrome coronariana aguda
SD-OCT	Tomografia de coerência óptica domínio estrutural
SGLT 2	Transportador sódio-glicose tipo 2
STVM	Síndrome de tração vítreo-macular
UH	Unidades Hounsfield
UWR	Retinografia <i>ultra-widefield</i>
VM	Volume macular
ZAF	Zona avascular foveal

Tabela 1	Características demográficas, clínicas e laboratoriais de acordo com a presença de DAC obstrutiva.....	34
Tabela 2	Uso de medicações de acordo com a presença de DAC obstrutiva.....	36
Tabela 3	Características angiotomográficas basais de acordo com a presença de DAC obstrutiva.....	38
Tabela 4	Características demográficas, clínicas e laboratoriais de acordo com a presença de RD.....	40
Tabela 5	Características angiotomográficas basais de acordo com a presença de RD.....	42
Tabela 6	Características do exame físico oftalmológico e achados da retinografia <i>ultra-widefield</i> de acordo com a presença de DAC obstrutiva.....	46
Tabela 7	Classificação da retinopatia diabética através da retinografia <i>ultra-widefield</i> de acordo com a presença de DAC obstrutiva.....	47
Tabela 8	Características da avaliação por SD -OCT de acordo com a presença de DAC obstrutiva.....	50
Tabela 9	Características da avaliação pela OCT angiografia de acordo com a presença de DAC obstrutiva.....	53
Tabela 10	Resultados das análises de correlação entre variáveis quantitativas que expressam gravidade de DAC e de RD...	55
Tabela 11	Resultados das análises de correlação entre taxa de filtração glomerular e variáveis quantitativas que expressam gravidade de DAC e de RD.....	57
Tabela 12	Análises de regressão logística univariada e multivariada para pesquisa de variáveis com associação independente à retinopatia diabética.....	60

Figura 01	Esquema ilustrativo representando o papel da angiogênese patológica nas complicações vasculares do diabetes mellitus. Este processo ocorre tanto na retinopatia diabética proliferativa como na formação da placa aterosclerótica coronariana. É possível que haja não só uma associação epidemiológica como também causal entre essas duas complicações.....	07
Figura 02	Imagem de retinografia ilustrando os achados clássicos da retinopatia diabética não proliferativa: exsudatos duros, microaneurismas, microhemorragias e exsudatos algodonosos.....	10
Figura 03	Imagem de retinografia <i>ultrawide-field</i> do olho esquerdo de um voluntário saudável. Destaque para a característica panorâmica da fotografia, permitindo melhor análise da periferia.....	10
Figura 04	Imagem de SD-OCT normal. São evidenciadas as camadas de uma retina saudável, assim como as referências anatômicas para essa delimitação.....	12
Figura 05	Imagens de OCTA. A e B representam, em paciente saudável, a área da zona avascular foveal nos plexo capilares superficial e profundo, respectivamente. C e D representam, em paciente com retinopatia diabética, a delimitação da área do zona avascular foveal com aumento nos mesmos plexos.....	12
Figura 06	Imagem de cineangiocoronariografia evidenciando lesões obstrutivas difusas nas artérias coronárias, em especial no tronco do tronco da artéria coronária esquerda.....	13
Figura 07	Imagem de angiotomografia de coronárias evidenciando lesão em artéria descendente anterior. Cada letra de A a H representa um segmento da artéria, com análise da composição da placa aterosclerótica.....	14
Figura 08	Gráfico esquemático exibindo a seleção de pacientes e fluxograma de condução do estudo; DAC (doença arterial coronária); SD-OCT (tomografia de coerência óptica – domínio espectral); OCTA (tomografia de coerência óptica – angiografia).....	20
Figura 09	Gráfico de fluxo de seleção dos pacientes.....	32
Figura 10	Imagens de angiotomografia das artérias coronárias, evidenciando artéria descendente anterior em diferentes pacientes. A: artéria nativa sem lesões ateroscleróticas; B: Seta verde indica lesão aterosclerótica causando obstrução importante, com intensa calcificação; C: Setas verdes apontam para stents na artéria descendente anterior; D: Seta verde aponta para enxerto da artéria mamária interna esquerda para a artéria descendente anterior.....	37

Figura 11	*Estratégias de revascularização miocárdica no grupo com DAC obstrutiva.....	39
Figura 12	Na porção superior, imagem obtida de retinografia <i>ultrawidefield</i> de um paciente com retinopatia não proliferativa severa tratada. Na imagem inferior, imagem aproximada com destaque para as alterações. O círculo preto evidencia marcas de fotocoagulação. Os círculos verdes, exsudatos duros. Os círculos brancos, microhemorragias.....	44
Figura 13	Prevalência de retinopatia diabética à retinografia <i>ultra-widefield</i> e seus graus de acordo com a presença de DAC obstrutiva.....	48
Figura 14	Imagem de SD-OCT de olho direito, demonstrando depressão foveal normal e pontos hiperrefletivos na camada nuclear externa, nasal à fóvea (círculo verde).....	49
Figura 15	Imagem de SD-OCT de olho esquerdo, evidenciando cistos na camada nuclear externa (circulados em verde) com aumento da espessura foveal. Em vermelho, a medida da coroide subfoveal.....	49
Figura 16	Prevalência dos achados patológicos na SD-OCT de acordo com a presença de DAC. MER, membrana epirretiniana; STVM, Síndrome de Tração Vítreo-Macular; Interrupções, interrupções da retina externa.....	51
Figura 17	Imagem de OCTA. As setas laranja indicam áreas de densidade vascular reduzida no PCS.....	52
Figura 18	Imagem de OCTA. As setas vermelhas indicam microaneurismas.....	52
Figura 19	Comparação entre a densidade vascular média e a circularidade da zona avascular foveal (ZAF) entre os grupos com e sem DAC obstrutiva.....	54
Figura 20	Comparação entre os grupos com e sem DAC obstrutiva quanto à prevalência de áreas de densidade vascular reduzida nos plexos capilares superficial e profundo.....	54
Figura 21	Gráficos de correlação entre variáveis de gravidade da doença arterial coronariana (escore de cálcio Agatston, padrão arterial e escore de Duke) e variáveis de gravidade da retinopatia diabética (densidade vascular média e circularidade da zona avascular foveal). As correlações entre escore de Duke e DVM e CZAF foram estatisticamente significantes e negativas. CZAF, circularidade da zona avascular foveal; DVM, densidade vascular média.....	56
Figura 22	Gráfico de correlação entre a taxa de filtração glomerular e a circularidade da ZAF.....	58

Figura 23	Odds ratio e intervalo de confiança do efeito da presença de DAC sobre as chances de apresentar retinopatia diabética nas análises univariada (DAC não ajustado) e multivariada após ajustes para todas as diferenças basais entre os grupos (DAC ajustado).....	59
------------------	--	----

Resumo

Campos AC. *Associação entre doença arterial coronária obstrutiva e retinopatia diabética: um estudo transversal de angiotomografia das artérias coronárias e avaliação retiniana multimodal* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: A retinopatia diabética (RD) é a principal complicação microvascular do diabetes mellitus (DM). A avaliação diagnóstica e o tratamento da RD tiveram um progresso notável com o advento da retinografia *ultra-widefield* (UWR), tomografia de coerência óptica – domínio espectral (SD-OCT) e angiografia (OCTA). Estudos recentes sugerem uma forte associação entre complicações microvasculares e macrovasculares do DM, em especial entre RD e doença arterial coronária (DAC). **Objetivo:** Investigar a associação entre a presença e gravidade de DAC e de RD em pacientes diabéticos através dos métodos não invasivos de maior destaque atualmente disponíveis: angiotomografia de coronárias (CCTA) e avaliação retiniana multimodal (ARMM), composta por UWR, SD-OCT e OCTA. **Métodos:** estudo unicêntrico, transversal, monocego. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de DM que haviam realizado CCTA (indicação independente do estudo). Todos foram submetidos à avaliação oftalmológica detalhada com SD-OCT, OCTA e UWR. Posteriormente foram divididos em dois grupos de acordo com presença DAC e comparados. Avaliada a associação entre DAC obstrutiva e RD através de análise univariada e multivariada e realizada pesquisa de variáveis associadas de forma independente à presença de RD. **Resultados:** Foram incluídos 171 pacientes, sendo 87 com DAC e 84 sem DAC. Os pacientes portadores de DAC eram mais frequentemente do sexo masculino (73,6% vs 38,1%, $P < 0,01$) e tinham maior prevalência de uso de insulina (51,7% vs 37,7%, $p < 0,01$). Deste grupo, 64,4% já haviam submetidos a algum tipo de revascularização (19,6% percutânea, 37,9% cirúrgica e 6,9% percutânea e cirúrgica). Quanto à avaliação oftalmológica, este grupo apresentou maior prevalência de RD (48,2% vs 22,6%, $P < 0,01$). Foram achados mais frequentes nesse grupo: microaneurismas (25,3% vs 13,1%, $p = 0,04$), cistos intrarretinianos (21,9% vs 8,3% sem DAC, $P = 0,01$), bem como áreas de densidade capilar reduzida no plexo capilar superficial (46% vs 20,2%, $P < 0,01$) e no profundo (39% vs 21,4%, $P = 0,01$). Houve ainda menor densidade vascular média 15,7 vs 16,5, $P = 0,049$) e menor circularidade da zona avascular foveal ($0,64 \pm 0,1$ vs $0,69 \pm 0,1$, $p = 0,04$). Em modelo ajustado a presença de DAC teve um efeito positivo na chance de os pacientes apresentarem RD (OR 4,05 [1,40 -11,66], $p = 0,009$). Duração do DM e uso de insulina também se associaram de forma independente à presença de RD. **Conclusão:** O grupo de pacientes com DAC obstrutiva apresentou maior prevalência e maior gravidade de RD. Presença de DAC associou-se a maior prevalência de RD, mesmo quando realizados ajustes pelas diferenças basais. Maior duração do DM e uso de insulina também se associaram de forma independente à presença de RD.

Descritores: Doença da artéria coronariana; Diabetes mellitus; Retinopatia diabética; Angiotomografia de coronárias; Tomografia de coerência óptica

Abstract

Campos AC. *Association between obstructive coronary artery disease and diabetic retinopathy: a cross-sectional study of coronary computed tomography angiography and multimodal retinal imaging* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Introduction: Diabetic retinopathy (DR) is the main microvascular complication of diabetes mellitus (DM). Its diagnostic evaluation and treatment have had remarkable progress with the advent of ultra-widefield retinography (UWR), spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) and angiography (OCTA). Recent studies suggest a strong association between microvascular and macrovascular complications of DM, especially between DR and coronary artery disease (CAD). **Objective:** To investigate the association between the presence and severity of CAD and DR in diabetic patients using some of the most advanced non-invasive methods currently available: computed coronary tomography angiography (CCTA) and multimodal retinal imaging with UWR, SD-OCT and OCTA. **Methods:** single-center, cross-sectional, single-blind study. Patients diagnosed with DM who had undergone CCTA (independent indication of the study) were included. All the patients underwent detailed multimodal retinal imaging with UWR, SD-OC and OCTA. Subsequently, they were divided into two groups according to the presence of CAD and compared. The association between obstructive CAD and DR was evaluated through univariate and multivariate analysis and another analysis was performed to identify variables independently associated with the presence of DR. **Results:** 171 patients were included, 87 with CAD and 84 without CAD. Patients with CAD were more frequently men (73.6% vs 38.1%, $P<0.01$) and had a higher prevalence of insulin use (51.7% vs 37.7%, $p<0.01$). In this group, 64.4% had already undergone some type of revascularization (19.6% percutaneous, 37.9% surgical and 6.9% percutaneous and surgical). Regarding the SD-OCT and OCTA evaluation, this group had a higher prevalence of DR (48.2% vs 22.6%, $P<0.01$). The most frequent findings were: microaneurysms (25.3% vs 13.1%, $p=0.04$), intraretinal cysts (21.9% vs 8.3% without CAD, $P=0.01$), as well as areas of reduced capillary density in the superficial capillary plexus (46% vs 20.2%, $P<0.01$) and in the deep capillary plexus (39% vs 21.4%, $P=0.01$). We also found lower vascular density (15.7 vs 16.5, $P=0.049$) and lower circularity of the foveal avascular zone (0.64 ± 0.1 vs 0.69 ± 0.1 , $p= 0.04$). In an adjusted model, the presence of CAD had a positive effect on the odds of presenting DR (OR 4.05 [1.40 -11.66], $p=0.009$). DM duration and insulin use were also independently associated with the presence of DR. **Conclusion:** The group of CAD patients had higher prevalence and severity of DR. Presence of obstructive CAD was associated with higher DR prevalence, even after adjustment for baseline differences. Longer DM duration and insulin use were also independently associated with the presence of DR.

Descriptors: Coronary artery disease; Diabetes mellitus; Diabetic retinopathy; Coronary computed tomography angiography; Optical coherence tomography .

1. Introdução

1.1 O impacto do diabetes mellitus e suas complicações vasculares

O diabetes mellitus (DM) é uma das emergências de saúde global de crescimento mais rápido no século XXI, com enorme impacto em mortalidade e custos. Em 2021, estimava-se em 537 milhões o número de pessoas vivendo com diabetes no mundo e estima-se que esse número possa chegar a 643 milhões em 2030. Países em desenvolvimento tem um desafio ainda maior, pois são onde vivem 90% das pessoas portadoras de DM sem diagnóstico. Na América do Sul, a doença respondeu por 410.000 mortes e um custo de 65 bilhões de dólares em 2021.¹

Uma parte substancial do impacto do DM decorre de suas complicações vasculares². Classicamente, são classificadas como macrovasculares e microvasculares, e assim estudadas como entidades diferentes. O sistema macrovascular diz respeito aos grandes e médios vasos do corpo, responsáveis por levar sangue aos órgãos. Dentre as suas complicações, temos como aquela de maior impacto, a doença arterial coronária (DAC), e também a doença arterial periférica e doença cerebrovascular. Já o sistema microvascular diz respeito a arteríolas, capilares e vênulas. Ele é responsável pela regulação da entrada de nutrientes nos tecidos de acordo com a demanda e pela manutenção da pressão arterial. Dentre suas complicações, estão a nefropatia, a neuropatia e a mais prevalente delas: a retinopatia diabética (RD).

1.2 Doença arterial coronária em pacientes diabéticos

A DAC é a complicação macrovascular de mais frequente em pacientes diabéticos, entre 14 e 21%, e também aquela com maior letalidade³⁻⁶. Comparados a indivíduos sem DM, pacientes diabéticos tem uma prevalência 2 a 4 vezes maior de DAC, isquemia de maior extensão e tem maior probabilidade de sofrerem uma síndrome coronariana aguda (SCA) ou isquemia silenciosa⁷.

Pacientes diabéticos apresentam manifestações atípicas de DAC mais frequentemente⁸. A ausência de dor contribui para que os pacientes posterguem a busca de atenção médica até que desenvolvam complicações mais graves de SCA, como edema agudo dos pulmões, ou sintomas de baixo débito cardíaco, como fraqueza importante, sudorese fria e até mesmo síncope. Além disso, a dor pode ter localizações e fatores desencadeantes menos típicos, como na região epigástrica ou desencadeada por refeições, o que leva à confusão com diagnósticos como refluxo gastroesofágico e acrescenta dificuldade ao manejo.⁹

Quando ao tratamento da DAC em pacientes diabéticos, os princípios são os mesmos utilizados no tratamento de pacientes sem DM. Merece destaque apenas a recomendação de, quando houver indicação de revascularização miocárdica, dar preferência à estratégia cirúrgica em detrimento da estratégia percutânea naqueles com DAC multiarterial.^{10,11}.

1.3 Visão contemporânea da retinopatia diabética

A RD é uma complicação microvascular altamente específica do diabetes mellitus. A sua prevalência global entre os pacientes pode chegar a 35,4%¹² e é a maior causa de novos casos de cegueira entre adultos de 20 a 74 anos em países desenvolvidos¹³. Na América do Sul, 9,4% da população adulta é diabética, resultando em grande impacto da RD^{14,15}.

Esta complicação microvascular é dividida em duas formas, de acordo a presença de neovasos patológicos na retina: proliferativa e não proliferativa, ainda subclassificadas de acordo com sua gravidade. A forma não proliferativa é marcada pelos achados fundoscópicos de exsudatos algodonosos, hemorragias intrarretinianas, exsudatos duros e microaneurismas. A forma proliferativa, além da presença adicional da neovascularização, pode evidenciar suas complicações, tais como hemorragia vítrea, com proliferação fibrovascular subsequente e descolamento tracional de retina.¹⁶

A maioria dos pacientes que desenvolvem RD não tem sintomas até estágios muito tardios. A perda visual decorrente da RD resulta de vários dos mecanismos citados acima, sendo o principal deles o edema macular¹⁷. A velocidade de progressão da doença pode ser muito variável¹⁸, e o tratamento pode ser benéfico para alívio de sintomas e retardo na evolução. Por isso, o rastreamento regular da RD é recomendado e fundamental.¹⁹

O tratamento atual da RD envolve diferentes estratégias de acordo com sua gravidade e a presença de edema macular. Pacientes com as formas não proliferativas leve ou moderada são reavaliados mais frequentemente. Para as formas não proliferativa grave ou muito grave existe uma tendência ao uso de

fotocoagulação a laser e farmacoterapia intravítrea com anti-angiogênicos (anti-fator de crescimento endotelial vascular, ou anti-VEGF), como bevacizumabe, ranibizumabe e aflibercepte, ou corticoides, como triancinolona ou implante de dexametasona. Na forma proliferativa, essa terapêutica é geralmente associada a panfotocoagulação a laser associada ou não à injeção intravítrea de anti-angiogênicos. Quanto ao edema macular, na sua presença sem redução na acuidade visual, podem ser realizadas apenas reavaliações frequentes. Caso haja redução na acuidade, podem ser empregados agentes anti-VEGF, podendo ser associada à fotocoagulação a laser focal. A cirurgia de vitrectomia pode ser empregada em pacientes com hemorragia vítrea, descolamento tracional da retina ou tração macular.²⁰

Apesar do grande impacto da doença, das recomendações de diretrizes para rastreamento¹³ e do grande potencial de intervenções terapêuticas, a RD continua sendo uma condição negligenciada em países em desenvolvimento.^{21,22}

1.4 Interface fisiopatológica entre complicações microvasculares e macrovasculares no diabetes mellitus

Ainda que seja didática, a clássica divisão das complicações vasculares do diabetes em macrovasculares e microvasculares vem sido questionada mais recentemente. Essas duas dimensões são intimamente interligadas e efeitos em uma poderá ter impactos na outra. Postula-se atualmente que se trate de um *continuum*, dadas as recentes e robustas evidências fisiopatológicas que demonstram conexões entre elas.²³

Essas conexões tem sido alvo de pesquisas em evolução²⁴. Ainda que a doença macrovascular seja o principal mecanismo patogênico da DAC na população em geral, é provável que o acometimento microvascular tenha um papel primário na instalação da DAC, principalmente em diabéticos²⁵⁻²⁷. Evidências crescentes sugerem que a RD seja um marcador preciso de doença microvascular em pacientes com diabetes, e o aparecimento de RD está ligado a um risco aumentado de desenvolvimento de DAC.²⁸

O dano vascular causado pelo DM apresenta diversos mecanismos fisiopatológicos que se manifestam em diferentes intensidades, a depender do tecido e órgão acometidos. Estão presentes nas artérias coronárias e também nos capilares retinianos: redução do fluxo sanguíneo, infiltração leucocitária (mais importante na formação da placa aterosclerótica coronariana), maior tendência a sangramento (com formação de microhemorragias retinianas ou erosão de placa aterosclerótica) e presença de apoptose. Já o aumento da permeabilidade vascular com extravasamento plasmático e a isquemia capilar da retina são mecanismos tradicionalmente associados à RD.²⁹

Mais recentemente, novos mecanismos em comum na fisiopatologia da DAC em pacientes diabéticos e da RD tem sido propostos. A formação de vasa vasorum patológico nas artérias coronárias com infiltração leucocitária, extravasamento vascular e liberação de citocinas inflamatórias, carrega grandes semelhanças com a RD^{30,31}. Outro mecanismo é a desregulação da angiogênese promovida pelo DM, manifestada como neovascularização patológica tanto na RD proliferativa como na formação da placa aterosclerótica³². É possível ainda que as complicações microvasculares levem a alterações dinâmicas do fluxo sanguíneo, causando doença macrovascular, ou que os

mediadores moleculares pró-ateroscleróticos sejam conduzidos até os leitos macrovasculares, sendo esta outra forma de conexão. Assim, é possível que haja não só uma associação entre RD e DAC, como também um relação causal.²⁴

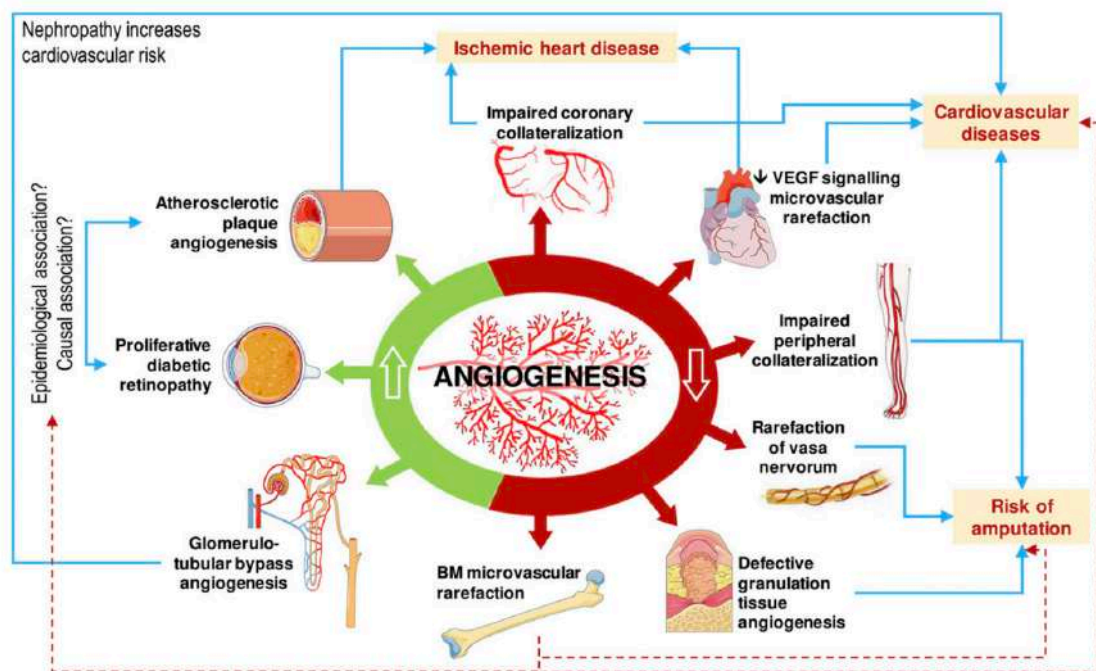


Figura 1– Esquema ilustrativo representando o papel da angiogênese patológica nas complicações vasculares do diabetes mellitus. Este processo ocorre tanto na retinopatia diabética proliferativa como na formação da placa aterosclerótica coronariana. É possível que haja não só uma associação epidemiológica como também causal entre essas duas complicações³².

1.5 Interface clínica entre retinopatia diabética e doença arterial coronária

Além da esfera fisiopatológica, estudos clínicos recentes sugerem forte associação entre RD e DAC³³⁻³⁷. Sabe-se, por exemplo, que dentre os pacientes diabéticos portadores de DAC, aqueles que tem RD tem mortalidade maior do que aqueles sem RD.³⁸

Barrot et al, em coorte retrospectiva realizada na Catalunha, com cerca de 220 mil pacientes e seguimento médio de 4,8 anos, demonstraram que não só a presença, como a maior gravidade da retinopatia diabética e a presença de edema macular são também preditores de maior incidência de desfechos cardiovasculares³⁹. Uma revisão sistemática com resultados de 20 outros estudos de coorte corrobora com esses resultados.⁴⁰

Ainda que diversos estudos tenham demonstrado evidências de associação entre RD e DAC, eles utilizaram métodos diagnósticos invasivos (cineangiocoronariografia e angiografia fluoresceínica) ou que, apesar de factíveis à beira-leito (oftalmoscopia direta ou indireta), já não são aqueles que atualmente expressam os novos conhecimentos diagnósticos e fisiopatológicos das duas doenças.

1.6 Métodos diagnósticos da retinopatia diabética e da doença arterial coronária (DAC)

Atualmente, visando à redução global de custos relativos aos cuidados em saúde e complicações, existe uma tendência a um processo diagnóstico cada vez menos invasivo. Nesse sentido, avanços significativos foram obtidos recentemente, tanto para a RD ⁴¹, quanto para a DAC⁴².

Para a avaliar a vasculatura retiniana, a retinografia colorida de 7 campos é a modalidade inicial indicada, sendo a angiografia fluoresceínica a modalidade padrão-ouro⁴³. No entanto, este último método exige a administração de contraste endovenoso, é demorado, fornece imagens de baixa resolução e a quantificação dos achados é difícil. Na última década, novos métodos foram desenvolvidos. A retinografia *ultrawide-field (UWR)*, por exemplo, é uma tecnologia que permite uma imagem do fundo de olho de alta qualidade e rápida obtenção, com visualização de uma área mais extensa da retina, de 200 graus, ou seja, de 80-85% da área total da retina. Esta técnica permite o melhor diagnóstico de alterações periféricas em relação à retinografia colorida padrão de 7 campos, que possibilita a visualização de apenas 30-35% da área total da retina ⁴⁴⁻⁴⁶.

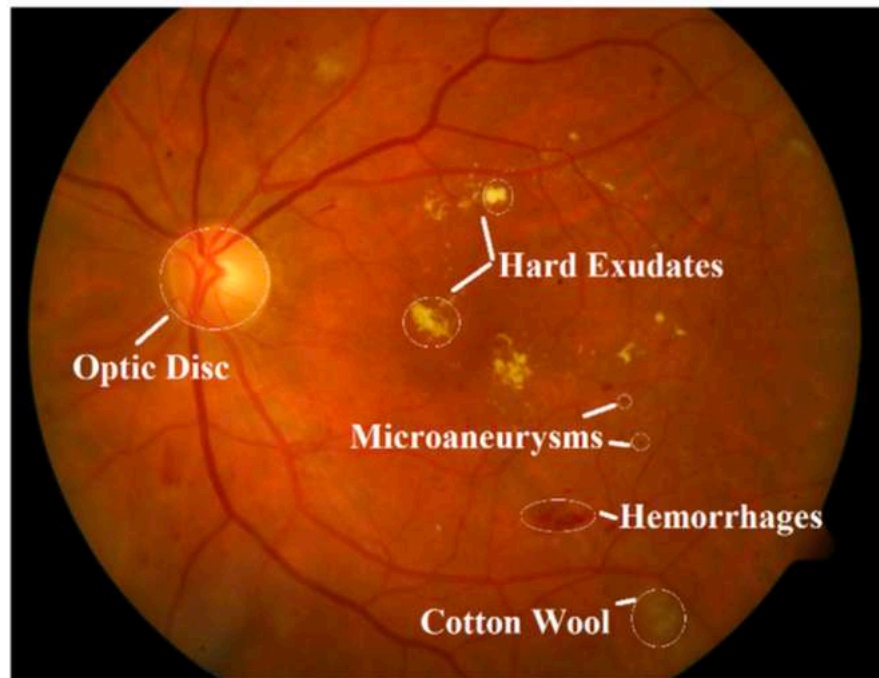


Figura 2– Imagem de retinografia ilustrando os achados clássicos da retinopatia diabética não proliferativa: exsudatos duros, microaneurismas, microhemorragias e exsudatos algodonosos.⁴⁷

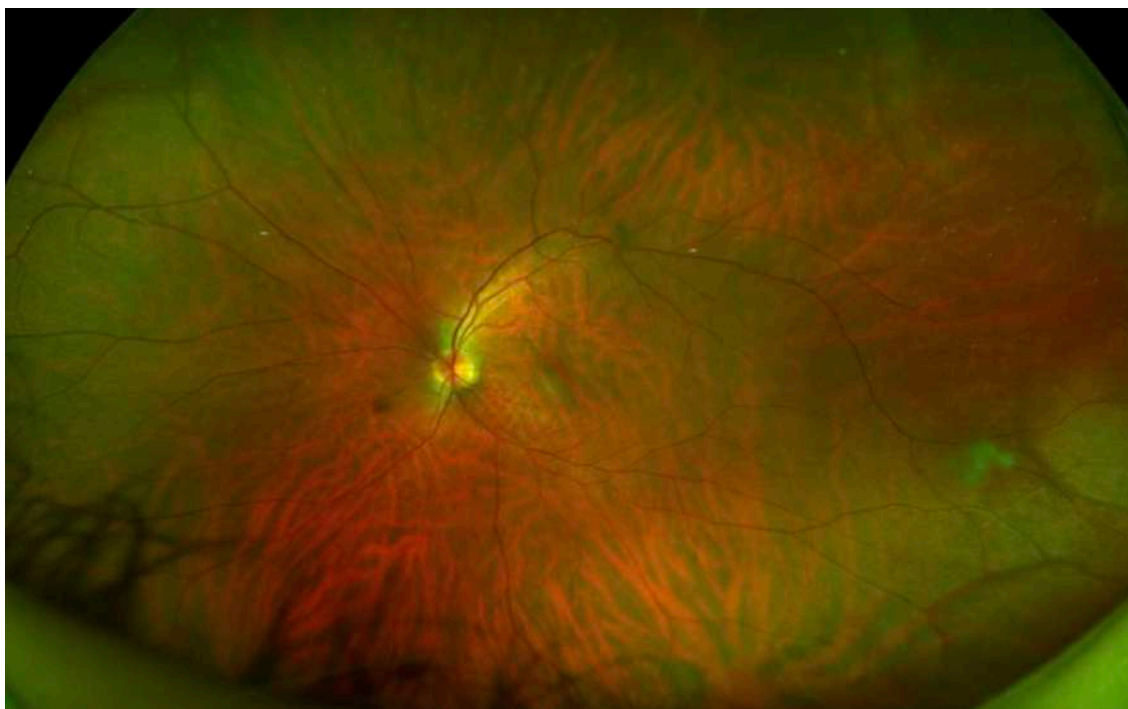


Figura 3– Imagem de retinografia *ultrawide-field* do olho esquerdo de um voluntário saudável. Destaque para a característica panorâmica da fotografia, permitindo melhor análise da periferia.

Fonte: acervo próprio

A tomografia de coerência óptica domínio espectral (SD-OCT) e a angiotomografia de coerência óptica (OCTA) são novas técnicas não invasivas, muito utilizadas recentemente na prática clínica para a avaliação da RD ⁴⁸⁻⁵².

Elas fornecem, sem o uso de contraste endovenoso e em alta resolução, imagens em 3 dimensões das estruturas das camadas retinianas (SD-OCT), de sua microvasculatura (OCTA) e da coroide. Ambas tem se mostrado alternativas promissoras à angiografia fluoresceínica no manejo e seguimento da RD. É possível detectar alterações microvasculares precoces, em olhos com ou sem RD clinicamente evidente¹⁶ e podem ainda melhorar o estadiamento da RD, ao oferecer parâmetros objetivos e quantitativos, tais como a área da zona avascular foveal (AZAF), que pode ser aumentada na RD, e a circularidade da zona avascular foveal (ZAF) e densidade vascular média (DVM), que podem estar reduzidas na RD^{53,54}.

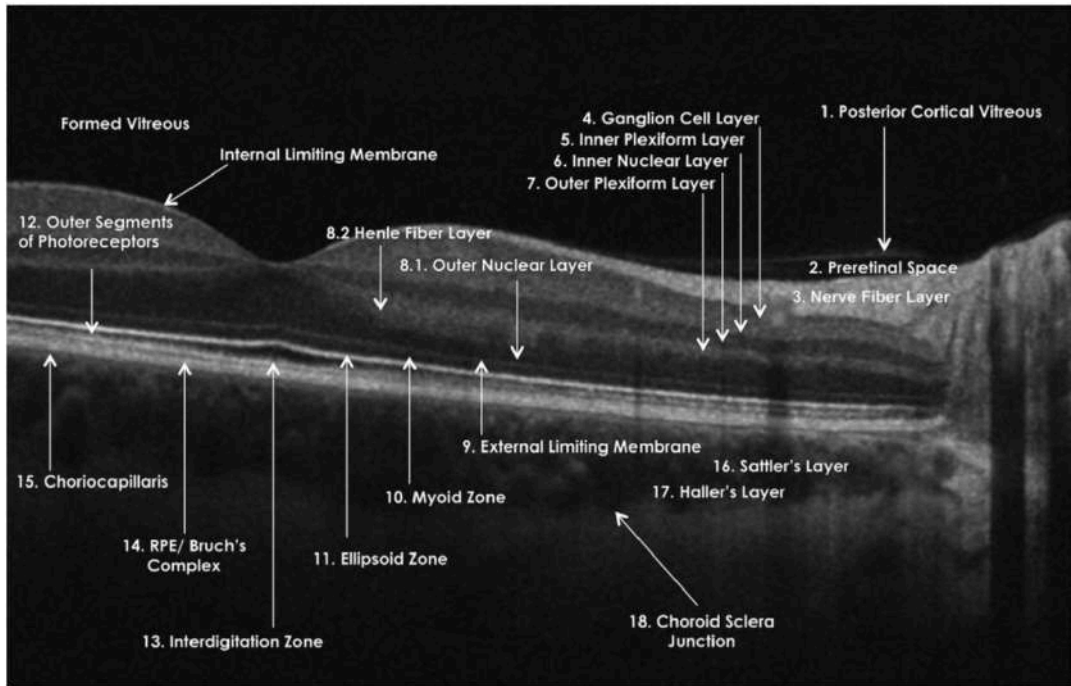


Figura 4- Imagem de SD-OCT normal. São evidenciadas as camadas de uma retina saudável, assim como as referências anatômicas para essa delimitação.⁵⁵

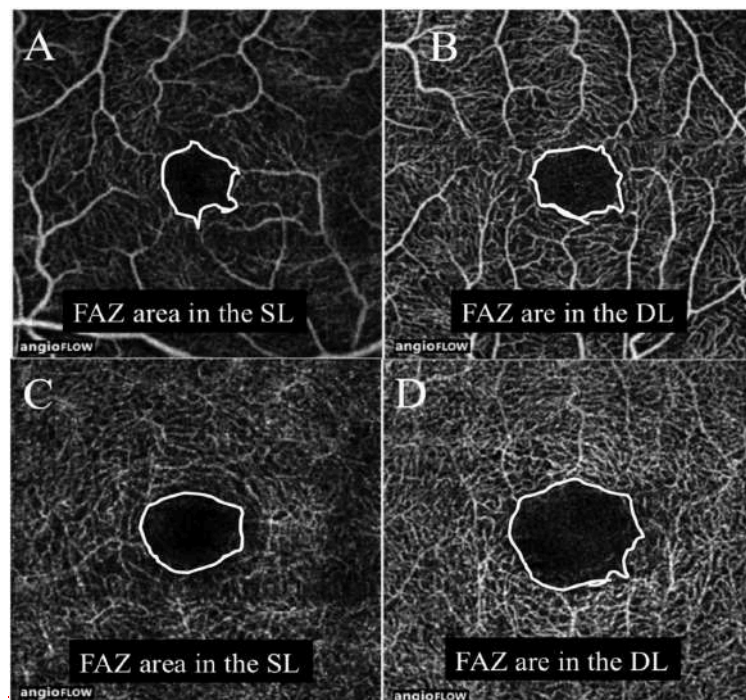


Figura 5- Imagens de OCTA. A e B representam, em paciente saudável, a área da zona avascular foveal nos plexo capilares superficial e profundo, respectivamente. C e D representam, em paciente com retinopatia diabética, a delimitação da área do zona avascular foveal com aumento nos mesmos plexos.⁵²

O método padrão-ouro para avaliação da DAC é a cineangiocoronariografia, no entanto os seus custos e riscos impedem o seu uso rotineiro na avaliação de pacientes sob risco. Outras abordagens de estratificação anatômica desses pacientes tem sido avaliadas. Com esse propósito, a angiotomografia das artérias coronárias (CCTA) é uma técnica de imagem não invasiva que permite avaliação das reduções luminais das artérias coronárias, das suas paredes, das características das placas ateroscleróticas e, mais recentemente, da gordura perivascular dessas artérias⁵⁶⁻⁵⁹. A CCTA tem elevada acurácia diagnóstica quando comparada à cineangiocoronariografia e as novas informações agregadas por este método tem permitido uma melhor estratificação quanto ao risco de SCA^{60,61}.

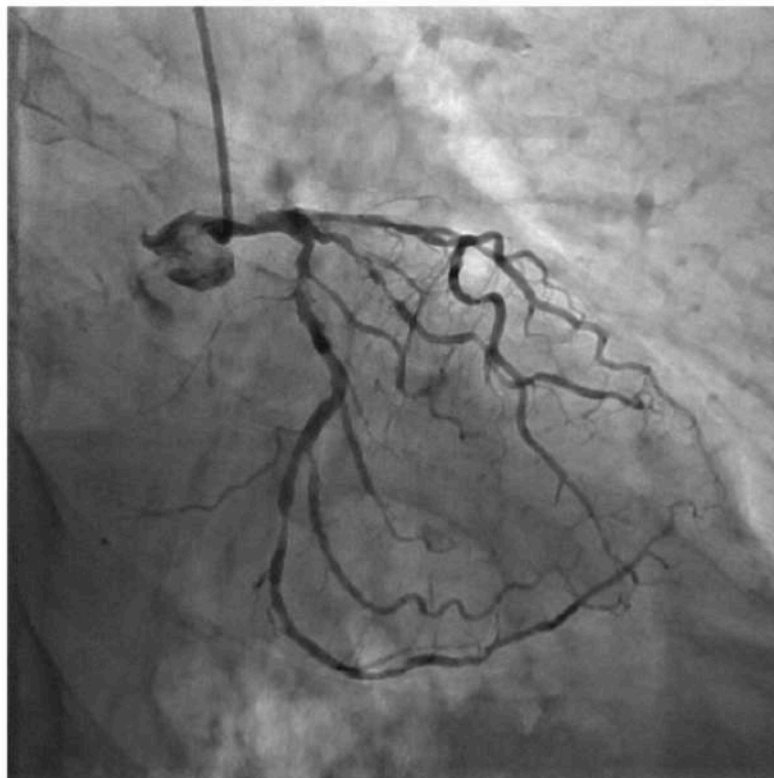


Figura 6- Imagem de cineangiocoronariografia evidenciando lesões obstrutivas difusas nas artérias coronárias, em especial no tronco da artéria coronária esquerda.⁶²

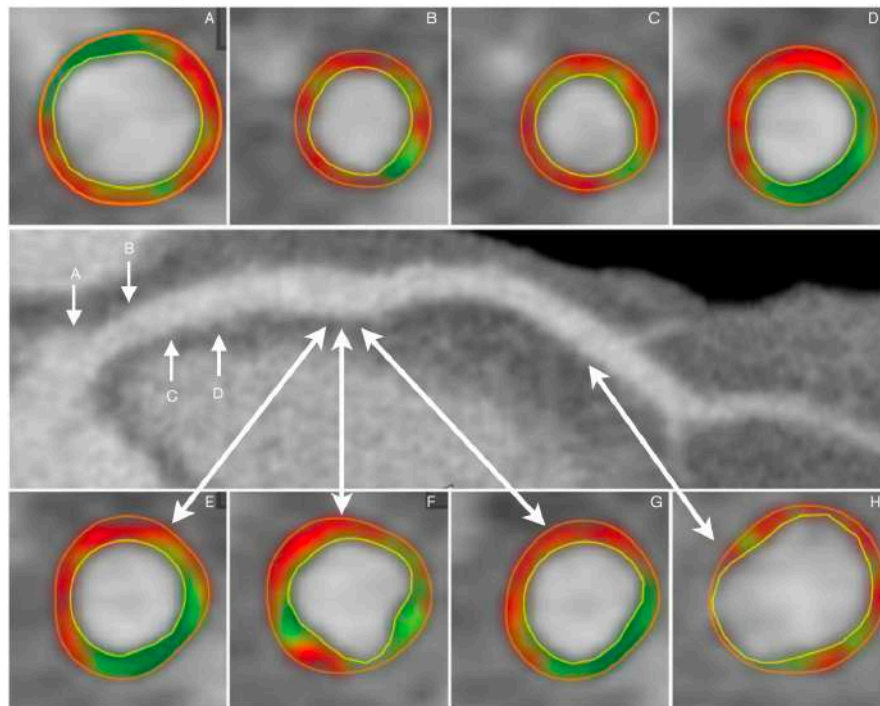


Figura 7- Imagem de angiotomografia de coronárias evidenciando lesão em artéria descendente anterior. Cada letra de A a H representa um segmento da artéria, com análise da composição da placa aterosclerótica.⁵⁷

Alguns estudos buscando associar RD e DAC utilizando alguns dos exames mais recentes já foram realizados, porém para apenas uma dessas complicações, ou sem utilizar as informações vasculares possíveis de serem obtidas. J Rong et al constataram que a gravidade e extensão da aterosclerose (determinada pela CCTA) estavam significativamente associados à incidência e progressão da RD (avaliada pela oftalmoscopia binocular)⁶¹. A ocorrência de calcificação das artérias coronárias (CAC) é mais prevalente em pacientes diabéticos do que nos não diabéticos^{62,63} e Santos et al constataram que maior gravidade desse parâmetro associa-se a maior gravidade de retinopatia diabética (avaliada pela retinografia e SD-OCT).⁶⁴

Ao nosso conhecimento, a despeito da tendência de um diagnóstico não invasivo e dos recentes avanços nos conhecimentos diagnósticos e fisiopatológicos, não há informações acerca do objeto de investigação do nosso estudo: a associação entre a presença de doença arterial coronária obstrutiva, avaliada pela CCTA, e a presença e gravidade de RD, expressa pela avaliação retiniana multimodal (ARMM), composta por UWR, SD-OCT e OCTA.

2. Objetivos

2.1 Primário

Investigar a associação entre a presença de DAC obstrutiva (avaliada pela CCTA) e de RD (avaliada pela ARMM) em pacientes diabéticos.

2.2 Secundários

- A) Investigar a correlação entre gravidade de DAC obstrutiva (avaliada pela CCTA) e gravidade de RD (avaliada pela ARMM) em pacientes diabéticos.
- B) Identificar biomarcadores clínicos, laboratoriais e angiográficos associados de forma independente a retinopatia diabética.
- C) Investigar associação entre a presença de DAC obstrutiva (avaliada pela CCTA) e de doença renal em pacientes diabéticos.

3. Métodos

3.1 Desenho do estudo

Estudo unicêntrico, transversal, monocego, para avaliar a associação entre a presença de DAC obstrutiva e de RD. Foi conduzido no Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo –InCor, em colaboração com as Disciplinas de Oftalmologia e Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). O Departamento de Cardiologia do Centro para Doenças Cardiológicas, Vasculares, Pulmonares e Infecciosas, Rigshospitalet, Hospital Universitário de Copenhague (Dinamarca), colaborou com participação intelectual e processamento de dados.

O grupo de pacientes com DM e sem DAC foi considerado controle.

Dados clínicos basais de todos os participantes foram coletados, como: idade, gênero, hipertensão, história familiar e duração de DM, índice de massa corporal, pressão arterial, tabagismo, medicações em uso e história de eventos coronarianos e de revascularização.

Dentro do seguimento habitual desses pacientes, amostras foram coletadas após um jejum de 12 horas para medir os níveis séricos de glicose, hemoglobina glicada, colesterol total, triglicerídeos, lipoproteínas de alta e baixa densidade, creatinina e estimativa da taxa de filtração glomerular e microalbuminúria em amostra isolada^{65,66}.

A investigação foi aprovada pelos conselhos de ética das instituições envolvidas e foi obtido consentimento informado de todos os pacientes.

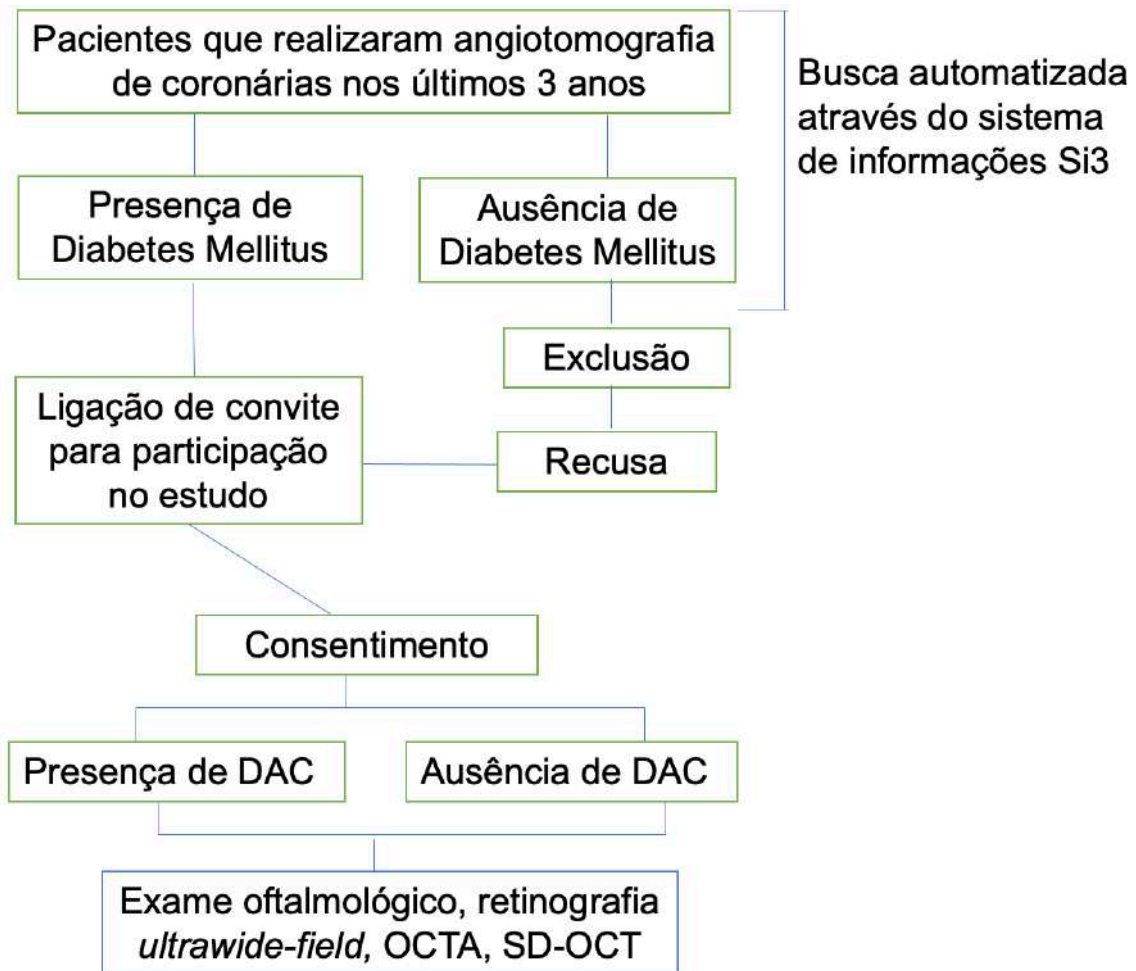


Figura 8- Gráfico esquemático exibindo a seleção de pacientes e fluxograma de condução do estudo; DAC (doença arterial coronária); SD-OCT (tomografia de coerência óptica – domínio espectral); OCTA (tomografia de coerência óptica – angiografia)

3.2 Seleção de participantes

Pacientes submetidos a angiotomografia de coronárias no Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP nos últimos 3 anos (indicação independente do nosso estudo) e que tinham diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 ou 2 eram elegíveis para participação em nosso estudo e foram localizados através de busca no sistema de prontuário eletrônico da instituição.

Visando reduzir ao máximo potenciais vieses causados pelo intervalo de tempo entre a realização da CCTA e a realização da avaliação oftalmológica, o recrutamento dos pacientes foi realizado sempre partindo daqueles que haviam realizado a CCTA mais recentemente. Foram realizadas ao menos 2 tentativas de ligação telefônica em diferentes dias para convite de participação no estudo. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1).

3.3 Critérios de inclusão

- Indivíduos diabéticos tipo 1 ou 2 que realizaram angiotomografia de coronárias no Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP nos últimos 3 anos (indicação independente do nosso estudo).
- Indivíduos de ambos os sexos com idade maior que 18 anos

3.4 Critérios de exclusão

- Incapacidade de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido ou recusa
- Presença de outras retinopatias, tais como degeneração macular relacionada à idade e oclusões venosas da retina
- Impossibilidade de se obterem imagens de angiotomografia de coronárias de boa qualidade ou imagens oftalmológicas de boa qualidade em pelo menos um dos olhos
- Tentativas falhas de recrutamento telefônico em pelo menos 2 oportunidades

3.5 Definições de doença arterial coronária, de diabetes mellitus e de retinopatia diabética

Para a definição de DAC, utilizamos a definição angiográfica de doença obstrutiva à CCTA, a saber: presença de placa que determina redução luminal $\geq 50\%$ ⁴².

DM foi definido por já estar em tratamento para a doença ou pelos critérios da Associação Americana de Diabetes, a saber ¹⁹: na ausência de crise hiperglicêmica inequívoca, um dos seguintes testes repetido e confirmado: (1) Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L); (2) Glicemia pós prandial de 2 horas ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) no teste oral de tolerância a glicose 75 gramas; (3) Hemoglobina glicada $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol), usando teste laboratorial validado; (4) Glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) em paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou em crise hiperglicêmica. A distinção entre DM1 e DM2 foi realizada através de entrevista clínica. Em caso de dúvida do paciente, a definição foi realizada através de análise de prontuário.

Visando contemplar os mais recentes avanços na avaliação diagnóstica da RD, a definição escolhida se deu pelos métodos que compuseram a ARMM. Na UWR, RD foi definida pela presença de alterações microvasculares na circulação da retina visíveis como hemorragias, microaneurismas, exsudatos duros, exsudatos algodinosos e alças venosas, de forma individual ou combinada, caracterizando a retinopatia não proliferativa. A retinopatia proliferativa foi definida pela presença de neovasos, na retina ou no disco óptico, com ou sem hemorragia vítrea.

SD-OCT, RD foi definida pela presença das mesmas lesões observadas na UWR, além da formação de edema macular (presença de líquido intra ou subretiniano na região macular). No OCTA, foi definida por alterações nos plexos capilares superficial e profundo, com formação de microaneurismas, áreas de exclusão capilar (ausência de fluxo) e aumento da zona avascular da fóvea.

3.6 Detecção da DAC pela angiotomografia de coronárias

Angiotomografia de coronárias foi realizada através de tomógrafos de dupla-energia (*Aquilion ONE, Canon Medical Systems, Otawara, Japão*)⁶⁷. Acesso venoso periférico foi obtido para a administração de drogas e contraste. A frequência e o ritmo cardíacos foram aferidos no preparo e monitorizados continuamente durante todo o exame, enquanto a pressão arterial foi aferida durante o preparo. Checou-se o jejum de duas horas e mais uma vez o histórico de contraindicações ao exame.

Tomografia computadorizada sem contraste para obtenção do score de cálcio foi realizada em apneia inspiratória, da bifurcação traqueal até o ápex do coração. Tomografia computadorizada das artérias coronárias foi realizada prospectivamente sincronizada ao eletrocardiograma (ECG) ou com sincronização retrospectiva e modulação da corrente baseada no ECG. Caso a frequência cardíaca inicial fosse maior do que 65 batimentos por minuto, o paciente recebia tartarato de metoprolol endovenoso (*Seloken[®], AstraZeneca, São Paulo, Brasil*) até a dose máxima de 20 mg. Dois puffs (2.5 mg) de dinitrato

de isossorbida (Isoket Spray, UCB pharma, Monheim, Alemanha) foram aplicados na cavidade oral antes de cada exame tomográfico. Além disso, 2,5 mg de dinitrato de isossorbida sublingual foi administrado, exceto na presença de contraindicação, para se obter vasodilatação coronária. Durante o exame, foram injetados 60 a 80 ml de contraste iodado (Ultravist® 370 – iopromide 769 mg/ml, Bayer Schering Pharma, Berlim, Alemanha) a uma velocidade de 5 mL/segundo, seguido por bolus de 30 ml de soro fisiológico.

Finalizado o protocolo de aquisição das imagens, os pacientes seguiram em observação clínica por um período de 30 minutos, com avaliação dos sinais vitais e vigilância quanto a possíveis sinais e sintomas de reações alérgicas ou outro possível efeito adverso, sendo liberados do laboratório de tomografia após terem recebido as recomendações finais necessárias.

As imagens foram analisadas de forma integral por meio de uma estação de trabalho dedicada (Aquarius Workstation; TeraRecon, Foster City, CA, EUA), por um observador experiente (cego para avaliação oftalmológica). O escore de cálcio coronariano foi obtido através de processamento semiautomático, seguido por seleção manual do observador. O escore de cálcio de Agatston foi usado para quantificar o grau de calcificação coronariana. A avaliação das artérias coronárias foi realizada com reconstrução tridimensional, multiplanar e curva (*vessel probe*) com quantificação do grau de estenose e composição predominante da placa, quando presente (calcificada, não calcificada, ou predominantemente calcificada / não calcificada). As estenoses foram graduadas como limitantes ao fluxo (estenose $\geq 50\%$) e não limitantes ao fluxo ($< 50\%$).⁶⁸

A gravidade da DAC foi determinada pelo número de artérias coronárias com estenose significativa e, adicionalmente, calculado o escore de Duke modificado dos pacientes. Foi obtido também o grau de calcificação pelo escore de cálcio Agatston^{69,70}. O tronco da artéria coronária esquerda (TCE), a artéria descendente anterior (ADA), a artéria circunflexa (ACX) e a artéria coronária direita (ACD) foram avaliados.

3.7 Detecção da retinopatia diabética pela avaliação retiniana multimodal

Todos os pacientes foram avaliados, na mesma visita, com exame oftalmológico detalhado, incluindo a melhor acuidade visual corrigida, biomicroscopia por lâmpada de fenda, e ARMM, que incluía SD-OCT e OCTA com Heidelberg Spectralis (Zeiss Angioplex OCT Angiography, Zeiss, Alemanha). Foi também obtida fotografia digital colorida do fundo *ultra-widefield* de 200 graus (Daytona P200T; Optos, EUA),

Após a midríase, o escaneamento pela OCT (com a imagem infravermelho oftalmoscópica correspondente) utilizou avaliação 25° x 30° com 31 cortes. Imagens estruturais da OCT permitiram a identificação de anormalidades internas (patologias da interface vítreo-retiniana e/ou desorganização das camadas retinianas internas), externas (zona elipsoide, membrana limitante externa e/ou zona de fragmentação interdigital) e edema macular. A espessura retiniana central da fóvea foi medida manualmente na imagem de OCT horizontal, e o volume macular (VM, em mm³) foi automaticamente calculado pelo software após correções manuais, quando

necessárias, dos limites interno e externo da retina. Adicionalmente, um algoritmo de segmentação automática das camadas retinianas, possibilitado pela SD-OCT e revisado pelos investigadores, foi utilizado para identificar as diferentes camadas da retina. A espessura coroidal foi medida abaixo da fóvea, da porção externa da membrana EPR-Bruch até a borda coroidal-escleral, através de tomografia de coerência óptica com profundidade de imagem aprimorada (EDI-OCT).

As imagens da OCTA utilizaram 2 varreduras (para obtenção de uma média), de 6x6mm cada, centralizadas na fóvea. O algoritmo de segmentação dos plexos capilares, fornecido pela OCTA, definiu o plexo capilar superficial (PCS) e a plexo capilar profundo (PCP). Adicionalmente, a PCP foi segmentada em seus plexos individuais, o médio (PCM) e o plexo capilar profundo (PCP). A zona avascular foveal (ZAF), áreas extrafoveais sem perfusão e microaneurismas também foram medidos.

Imagens de baixa qualidade foram excluídas do estudo, incluindo índice de força do sinal menor do que 7 ou evidência de artefatos relacionados à aquisição da imagem, movimentação do olho, características oculares intrínsecas, processamento da imagem ou estratégias de exibição.

Dessa forma, os dados de imagem da OCT foram analisadas quanto a:

- (1) disrupção retiniana externa;
- (2) patologias da retina interna;
- (3) EFC e edema macular
- (4) VM;
- (5) segmentação das camadas retinianas;
- (6) espessura da coroide subfoveal (ECS);
- (7) densidade capilar na PCS, PCM, e PCP;
- (8) área da ZAF; e
- (9) circularidade da ZAF.

Foram incluídos para análise pacientes que tinham imagens de boa qualidade de pelo menos um dos olhos. Para pacientes com diagnóstico de retinopatia diabética, foi utilizado para análise o olho com maior acometimento (definição realizada por um oftalmologista experiente da equipe). Para pacientes sem retinopatia diabética, foram utilizados os dados de qualquer um dos olhos, definido de maneira randômica.

Conforme foi detectada retinopatia diabética nos pacientes incluídos, este foram absorvidos pelo Serviço de Retina ou encaminhados para seguimento e tratamento no sistema de saúde, de acordo com o nível de complexidade da doença e a indicação ou não de tratamento intervencionista.

3.8 Cálculo amostral

Baseado no estudo de Kawasaki et al⁷¹, observou-se 21% de retinopatia em pacientes sem DAC e 36% de retinopatia em pacientes com DAC. Por se tratar de um hospital de referência nacional em cardiologia e com pacientes mais graves do que o relatado que na literatura^{61,72}, supomos que os pacientes do nosso estudo apresentariam 5% a mais de retinopatia na presença de DAC. Com confiança de 95% e poder de 80% a amostra necessária para a realização do estudo foi de 83 pacientes em cada grupo, com e sem DAC.

3.9 Desfecho Primário

Diagnóstico de retinopatia diabética através da ARMM.

3.10 Desfechos Secundários

- A) Gravidade da retinopatia diabética na ARMM, quantificada pela densidade vascular média do plexo capilar superficial na OCTA.
- B) Diagnóstico de doença renal crônica em pacientes diabéticos, definida por taxa de filtração glomerular estimada menor que 60 ml/minuto.

3.11 Análise estatística

A presença de RD foi descrita segundo as características qualitativas, inclusive a presença de DAC obstrutiva, com uso de frequências absolutas e relativas e verificada a associação com uso de teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher e as características quantitativas foram descritas segundo a presença de retinopatia com uso de medidas resumo e comparadas com uso de testes t-Student ou teste Mann-Whitney.

De forma inversa, a presença de DAC obstrutiva foi descrita segundo a presença de RD, com a mesma metodologia.

Foram realizadas análises de correlação entre variáveis que expressavam a gravidade da DAC (escore de Duke, escore de cálcio e padrão

arterial) e variáveis que expressavam a gravidade da RD (DVM, AZAF e circularidade da ZAF).

Um modelo de regressão logística binária foi conduzido para verificar os efeitos da presença de DAC obstrutiva na chance de os pacientes apresentarem retinopatia diabética de forma não ajustada e também de forma ajustada para covariáveis. Além disso, foi realizada uma análise multivariada para identificação de variáveis associadas de forma independente ao desfecho primário de presença de retinopatia diabética. Nessa análise, variáveis associadas ao desfecho primário de presença de retinopatia diabética na ARMM com significância estatística marginal ($p < 0,20$) em análise univariada foram incluídas no modelo final. Variáveis candidatas incluíam dados demográficos, clínicos, laboratoriais e angiotomográficos. Foi utilizado o método *backward stepwise* com critério de $p < 0,05$ para permanência no modelo final.

As análises foram realizadas com uso do software JASP versão 0.16.4 para MacIntosh e os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

4. Resultados

No período compreendido entre janeiro de 2021 e dezembro de 2021, foram realizadas buscas no banco de dados do hospital por pacientes com CID-10 de diabetes mellitus e que haviam realizado angiotomografia de coronárias há no máximo 3 anos. A partir desta busca, foram avaliados 774 pacientes através do prontuário. Dessa amostra, 193 pacientes compareceram para a realização da avaliação oftalmológica completa. 22 pacientes foram excluídos devido à impossibilidade de se obter imagens de boa qualidade em pelo menos um dos olhos. Assim, foram incluídos 171 pacientes em nosso estudo, sendo 87 pacientes portadores de DAC obstrutiva e 84 pacientes sem DAC obstrutiva. A figura 2 demonstra o gráfico de fluxo da seleção de pacientes.

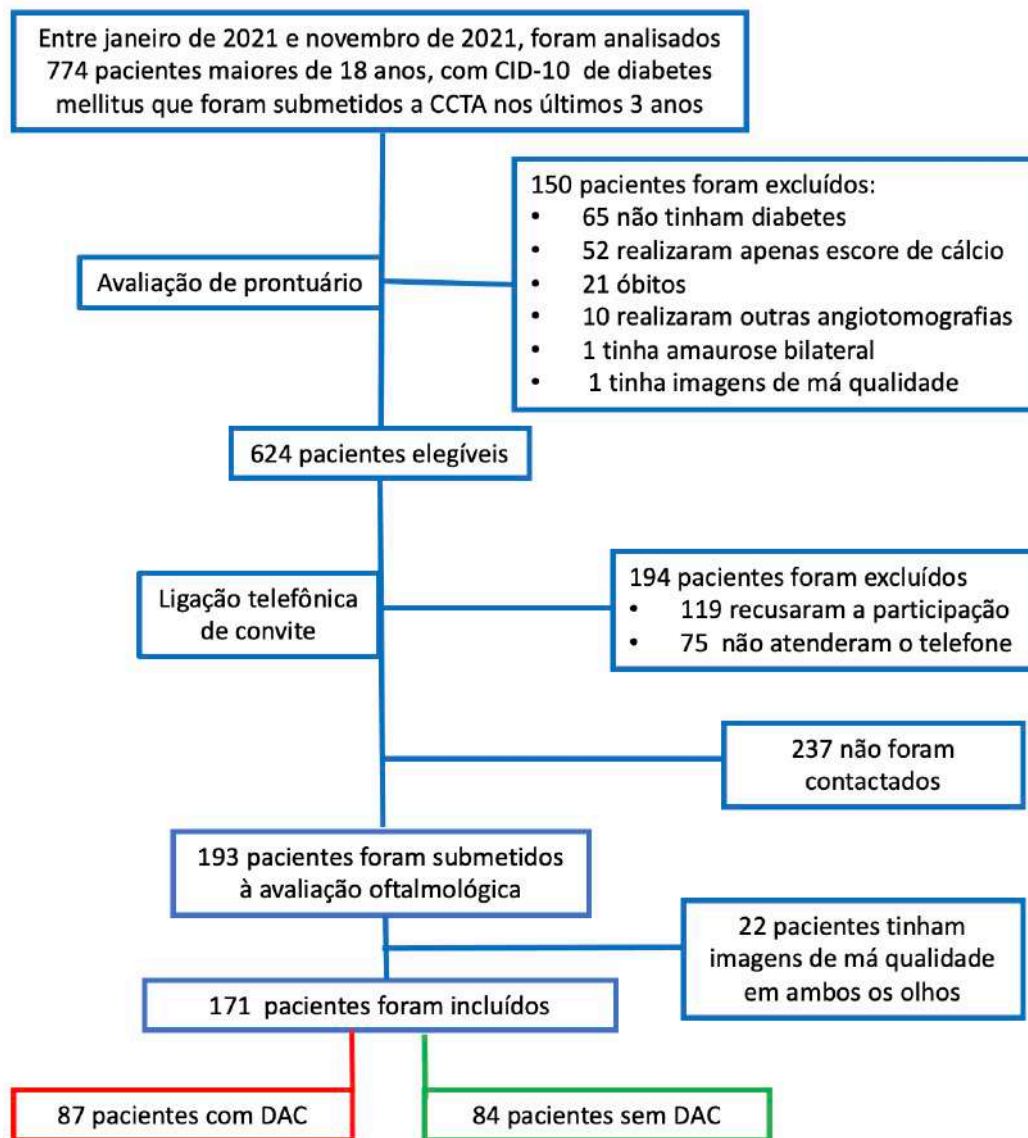


Figura 9 - Gráfico de fluxo de seleção dos pacientes

4.1 Comorbidades, características angiotomográficas e uso de medicamentos de acordo com a presença de doença arterial coronária obstrutiva

As características basais dos pacientes de acordo com a presença de DAC obstrutiva estão apresentadas na tabela 1. A mediana de idade foi próxima de 65 anos em ambos os grupos. A maioria dos pacientes do grupo com DAC era do sexo masculino, enquanto no grupo sem DAC era a minoria

(73,6% vs 38,1%, $p < 0,001$). A mediana do tempo de diabetes foi de 12 anos no grupo com DAC e 13 anos no grupo sem DAC ($p = 0,516$). Não houve diferença entre a prevalência de DM tipo 1, entre valores de hemoglobina glicada ou de glicemia de jejum entre os grupos.

O grupo com DAC tinha ainda maior prevalência de dislipidemia (93,1% vs 72,3%, $p < 0,001$) e valores de colesterol HDL mais baixo (43,2 vs 48,16 mg/dL, $p = 0,007$), bem como maior prevalência de tabagismo prévio (48,3% vs 28,6%, $p = 0,008$). A prevalência de doença renal crônica não foi diferente entre os grupos (com DAC 35,6% vs sem DAC 32,5%, $p = 0,455$). Tais características podem ser observadas na tabela 1.

Tabela 1– Características demográficas, clínicas e laboratoriais de acordo com a presença de DAC obstrutiva

	Com DAC (N = 87)	Sem DAC (N = 84)	Valor de P
Sexo masculino	73,6%	38,1%	P<0,01
Idade (anos)	66 (58 – 71)	64 (56,7 – 70,3)	P=0,28
Tempo de diabetes (anos)	12 (7 -20)	13 (6 -18)	P=0,51
Diabetes mellitus tipo 1	3,4%	3,6%	P=0,96
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	27,7 (25,5 – 31,2)	27,9 (25,5 – 32,8)	P=0,58
Hipertensão arterial	94,2%	85,7%	P=0,06
Pressão arterial sistólica (mmHg)	130 (120-150)	130 (119 - 140)	P=0,30
Pressão arterial diastólica (mmHg)	80 (70-80)	80(70-82)	P=0,44
Dislipidemia	93,1%	72,3%	P<0,01
Tabagismo atual	11,5%	3,6%	P=0,051
Tabagismo prévio	48,3%	28,6%	P=0,008
Síndrome coronariana aguda prévia	48,3%	0 %	P<0,01
Acidente vascular cerebral prévio	5,7%	5,9%	P=0,95
Doença renal crônica (ClCr <60 ml/min)	35,6%	32,5%	P=0,67
Clearance de Creatinina CKD- EPI (ml/min/1,73m ²)	68,5 ± 22,1	71,8 ± 23,1	P=0,34
Hemoglobina glicada (%)	7,55 (6,9 – 8,8)	6,95 (6,4–8,7)	P=0,08
Glicemia (mg/dL)	154 (116– 203)	142 (120 – 187)	P=0,51
Colesterol total (mg/dL)	155 (129 - 196)	170 (146 -199)	P=0,14
LDL (mg/dL)	88,5 (65 -117)	101,9 (67,5 -119)	P=0,22
HDL (mg/dL)	43,2±11,1	48,2±12,3	P=0,007
Triglicérides (mg/dL)	122 (83-177)	119,5 (95,5–167,5)	P=0,89

Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem), média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). CKD-EPI, *chronic kidney disease epidemiology collaboration*; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade;

Quanto ao uso de medicamentos, ilustrado na tabela 2, o grupo com DAC teve maior taxa de uso de AAS (88,5% vs 41,7%, $p < 0,001$), de estatina (97,7% vs 76,2%, $p < 0,001$) e de beta-bloqueador (81,6% vs 60,7%, $p = 0,004$). Quanto ao tratamento do diabetes, o grupo com DAC teve maior prevalência de uso de insulina (51,7% vs 37,7%, $p = 0,005$). Em relação ao perfil de uso de antidiabéticos orais, o grupo com DAC teve menor prevalência de uso de metformina (77% vs 89,1%, $p = 0,035$).

Tabela 2 – Uso de medicações de acordo com a presença de DAC obstrutiva

	Com DAC (N = 87)	Sem DAC (N = 84)	Valor de P
Medicações de uso prévio			
AAS	88,5%	41,7%	P<0,01
Outro antiplaquetário	8%	3,6%	P=0,21
Estatina	97,7%	76,2%	P<0,01
Diurético tiazídico	39,1%	47,6%	P=0,23
Espironolactona	19,5%	26,2%	P=0,28
Beta-bloqueador	81,6%	60,7%	P=0,004
Bloqueador do canal de cálcio	35,6%	32,1%	P=0,59
IECA ou BRA	86,2%	80,9%	P=0,44
Insulina	51,7%	37,7%	P=0,005
Metformina	77%	89,1%	P=0,035
Sulfonilureia	43,7%	35,7%	P=0,31
Acarbose	1,2%	0%	P=0,32
Inibidor da SGLT2	6,9%	11,9%	P=0,26
Agonista GLP1	2,3%	0%	P=0,16
Inibidor da DPP4	3,5%	7,1%	P=0,27

AAS, ácido acetilsalicílico; IECA, inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA, bloqueador do receptor da angiotensina; SGLT2, cotransportador sódio-glicose tipo 2 ; GLP1, peptídeo glucagon-like tipo 1; DPP4, enzima dipeptidil peptidase-4

O grupo com DAC tinha 48,3% de pacientes com histórico de síndrome coronariana aguda prévia, bem como 64,4% já haviam submetidos a algum tipo de revascularização (19,6% percutânea, 37,9% cirúrgica e 6,9% percutânea e

cirúrgica). 52,9% dos pacientes com DAC tinham padrão triarterial. Apenas 1 paciente do grupo sem DAC havia sido submetido a cirurgia de revascularização miocárdica, porém devido à presença de anomalia coronariana congênita de alto risco. Os dados de escore de Duke e escore de cálcio não são aplicáveis a pacientes submetidos a qualquer estratégia de revascularização miocárdica, e, portanto, não estavam disponíveis para esta parcela de pacientes.

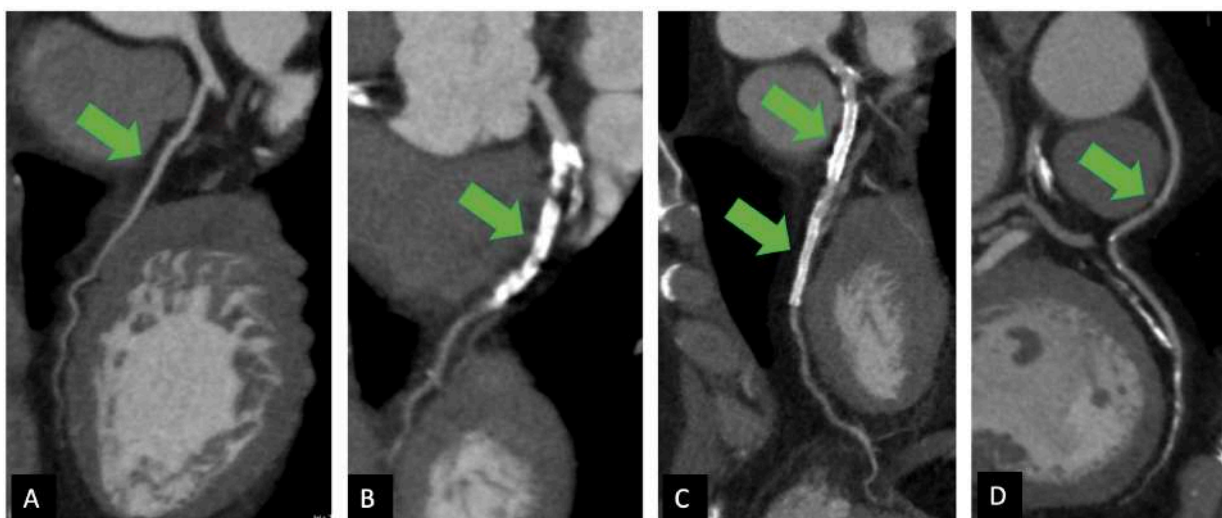


Figura 10– Imagens de angiotomografia das artérias coronárias, evidenciando artéria descendente anterior em diferentes pacientes. A: artéria nativa sem lesões ateroscleróticas; B: Seta verde indica lesão aterosclerótica causando obstrução importante, com intensa calcificação; C: Setas verdes apontam para stents na artéria descendente anterior; D: Seta verde aponta para enxerto da artéria mamária interna esquerda para a artéria descendente anterior

Tabela 3- Características angiográficas basais de acordo com a presença de DAC obstrutiva

	Com DAC (N = 87)	Sem DAC (N = 84)	Valor de P
Angiotomografia de Coronárias			
Escore de cálcio Agatston (UH)	495 (197,2 – 1075,5)*	0 (0 – 0)	P<0,01
Escore de cálcio - tronco da artéria coronária esquerda (UH)	0 (0 – 33,6)	0 (0 – 0)	P<0,01
Escore de cálcio - artéria descendente anterior (UH)	232,5 (94,7 – 487,2)	1 (0 – 37,9)	P<0,01
Escore de cálcio - artéria circunflexa (UH)	43,2 (3,3- 198,8)	0 (0 – 3,7)	P<0,01
Escore de cálcio - artéria coronária direita (UH)	162 (23,6- 440,7)	0 (0 -7,5)	P<0,01
Escore de Duke modificado	37 (37- 56)*	0 (0-0)	P<0,01
Padrão arterial			
Uniarterial	16,1%		
Biarterial	31%		
Triarterial	52,9%		
Revascularização miocárdica prévia			P<0,01
Não	35,6%	98,8%	
Percutânea	19,6%	0%	
Cirúrgica	37,9%	1,2%	
Percutânea e cirúrgica	6,9%	0%	

Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem), média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). UH, unidades Hounsfield;

*No grupo com DAC obstrutiva, os dados relativos a escore de cálcio Agatston e escore de Duke aplicam-se apenas para os 31 pacientes que não haviam sido submetidos a nenhuma estratégia de revascularização miocárdica

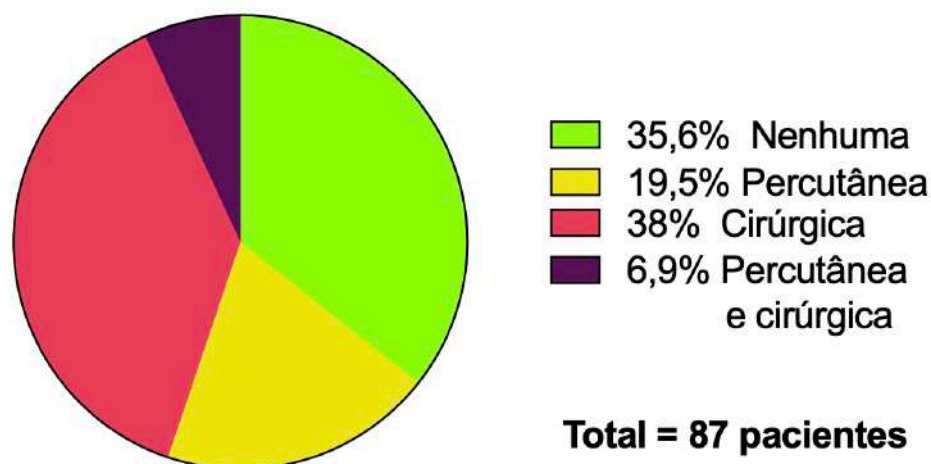


Figura 11- Estratégias de revascularização miocárdica no grupo com DAC obstrutiva

4.2 Comorbidades e características angiotomográficas de acordo com a presença de retinopatia diabética

As características basais dos pacientes de acordo com a presença de RD estão apresentadas na tabela 1. A mediana de idade foi próxima de 65 anos em ambos os grupos. A mediana do tempo de diabetes foi de 20 anos no grupo com RD e 10 anos no grupo sem RD ($p < 0,01$). A prevalência de DM tipo 1 foi maior no grupo com RD (8,2% vs 0,9%, $p = 0,01$). Observamos também diferenças entre os valores de hemoglobina glicada (com RD 8,4% vs sem RD 6,9%; $p < 0,01$) e de glicemia de jejum entre os grupos (com RD 159 mg/dL vs sem RD 140mg/dL, $p = 0,02$).

A prevalência de tabagismo atual foi maior no grupo sem RD – 10,9% vs 1,6% no grupo com RD, $p = 0,03$. A prevalência de doença renal crônica não foi diferente entre os grupos (com RD 39,2 % vs sem RD 31,2%, $p = 0,28$). Não houve outras diferenças entre os grupos quanto às demais características demográficas, clínicas e laboratoriais basais.

Tabela 4- Características demográficas, clínicas e laboratoriais de acordo com a presença de RD

	Com RD (N = 61)	Sem RD (N = 110)	Valor de P
Sexo masculino	59%	54,5%	P= 0,57
Idade (anos)	66 (59–71)	65 (57-70)	P= 0,42
Tempo de diabetes (anos)	20 (12-25)	10 (5-15)	P< 0,01
Diabetes mellitus tipo 1	8,2%	0,9%	P=0,01
Uso de insulina	78,7%	24,5%	P<0,01
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	26,5 (25,3–31,2)	28 (25,6–32)	P= 0,22
Hipertensão arterial	91,8%	89,1%	P=0,57
Pressão arterial sistólica (mmHg)	130 (120-146)	130 (117-143)	P=0,43
Pressão arterial diastólica (mmHg)	80 (70-80)	(70-84)	P= 0,90
Dislipidemia	88,5%	79,8%	P=0,15
Tabagismo atual	1,6%	10,9%	P= 0,03
Tabagismo prévio	36%	40%	P= 0,13
Síndrome coronariana aguda prévia	22,9%	20,9%	P=0,75
Acidente vascular cerebral prévio	6,5%	5,5%	P= 0,76
Doença renal crônica (ClCr <60 ml/min)	39,2%	31,2%	P=0,28
Clearance de Creatinina CKD- EPI (ml/min/1,73m ²)	69±22,3	70±22,9	P=0,67
Hemoglobina glicada (%)	8,4 (7,2–10,1)	6,9 (6,3–8,1)	P<0,01
Glicemia (mg/dL)	159 (127–221)	140(115–181)	P= 0,02
Colesterol total (mg/dL)	167 (128-198)	162(141-198)	P= 0,86
LDL (mg/dL)	88 (64-122)	94 (67-118)	P=0,73
HDL (mg/dL)	44,8±12	46±12	P=0,54
Triglicérides (mg/dL)	119(76-177)	121 (96–174)	P= 0,46

Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem), média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). CKD-EPI, chronic kidney disease epidemiology collaboration; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; LDL, low density-lipoprotein cholesterol;

O grupo com RD apresentou prevalência mais elevada de DAC do que o grupo sem RD (68,8% vs 40,9%, $p < 0,01$). Houve diferença entre a quantificação da gravidade da DAC entre os grupos pelo escore de Duke (23 com RD vs 0 sem RD, $p < 0,01$), sendo observada uma tendência a diferença na quantificação através de escore de cálcio total e nas artérias coronárias circunflexa e direita. Quanto à comparação entre os pacientes que apresentavam DAC em ambos os grupos, observamos uma tendência à diferença na quantificação da gravidade da doença pelo padrão arterial e também no uso de estratégias de revascularização, conforme demonstrado na tabela 3.

Tabela 5 – Características angiotomográficas basais de acordo com a presença de RD

	Com RD (N = 61)	Sem RD (N = 110)	Valor de P
Angiotomografia de Coronárias			
Presença de DAC obstrutiva	68,8%	40,9%	P<0,01
Escore de cálcio Agatston (UH)	131(15–523)	63 (0–263)	P=0,08
Escore de cálcio - tronco da artéria coronária esquerda (UH)	0 (0-1,38)	0(0 –0)	P=0,90
Escore de cálcio - artéria descendente anterior (UH)	25 (2,7–276)	28 (0–139)	P=0,17
Escore de cálcio - artéria circunflexa (UH)	1,7(0-132)	0 (0–22)	P=0,08
Escore de cálcio - artéria coronária direita (UH)	8 (0-190)	0(0-54)	P=0,09
Escore de Duke	23 (0-46)	0 (0-0)	P<0,01
Padrão arterial			P=0,06
Uniarterial	11,9%	20%	
Biarterial	42,9%	20%	
Triarterial	45,2%	60%	
Revascularização miocárdica prévia			P=0,07
Não	55,8%	72,7%	
Percutânea	14,7%	7,3%	
Cirúrgica	22,9%	18,2%	
Percutânea e cirúrgica	6,6%	1,8%	

Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem), média \pm desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). UH, unidades Hounsfield;

4.3 Avaliação retiniana multimodal

Dos 171 pacientes incluídos, foi possível a avaliação de ambos os olhos em 149 deles, pois em 22 pacientes foi possível a aquisição de imagens de boa qualidade em apenas um dos olhos. Para análise dos dados dos pacientes que dispunham de informações dos dois olhos, procedemos da seguinte forma: naqueles portadores de retinopatia diabética, utilizou-se para análise estatística o olho com acometimento mais grave. Nos pacientes sem retinopatia diabética, o olho analisado foi escolhido de maneira randômica. A mediana do tempo decorrido entre a realização da CCTA e a avaliação oftalmológica foi de 283 dias no grupo com doença coronária e de 215 dias no grupo sem doença coronária ($P=0,45$).

48,2% dos pacientes com DAC apresentaram o desfecho primário (retinopatia diabética na ARMM), enquanto 22,6% dos pacientes sem DAC apresentaram ($P=0,001$). Quanto ao exame físico oftalmológico, mais de 90% dos pacientes apresentavam boa acuidade visual (acuidade visual ETDRS entre 1,0 e 0,5) em ambos os grupos. Não houve diferença quanto às características da biomicroscopia entre os grupos. Os achados do exame físico oftalmológico e da UWR estão apresentados na tabela 4.

4.3.1 Prevalência de RD e achados da retinografia *ultra-widefield*

Na avaliação da UWR, o achado de microaneurismas foi mais frequente no grupo com DAC (34,5% vs 17,9%, $p=0,014$). Não houve diferença analisando isoladamente cada um dos outros achados, como achados de

retinopatia de alto risco (neovasos e marcas de panfotocoagulação), ou de achados de retinopatia hipertensiva (cruzamentos AV patológicos, estreitamento vascular e tortuosidade vascular), que tiveram baixa prevalência.

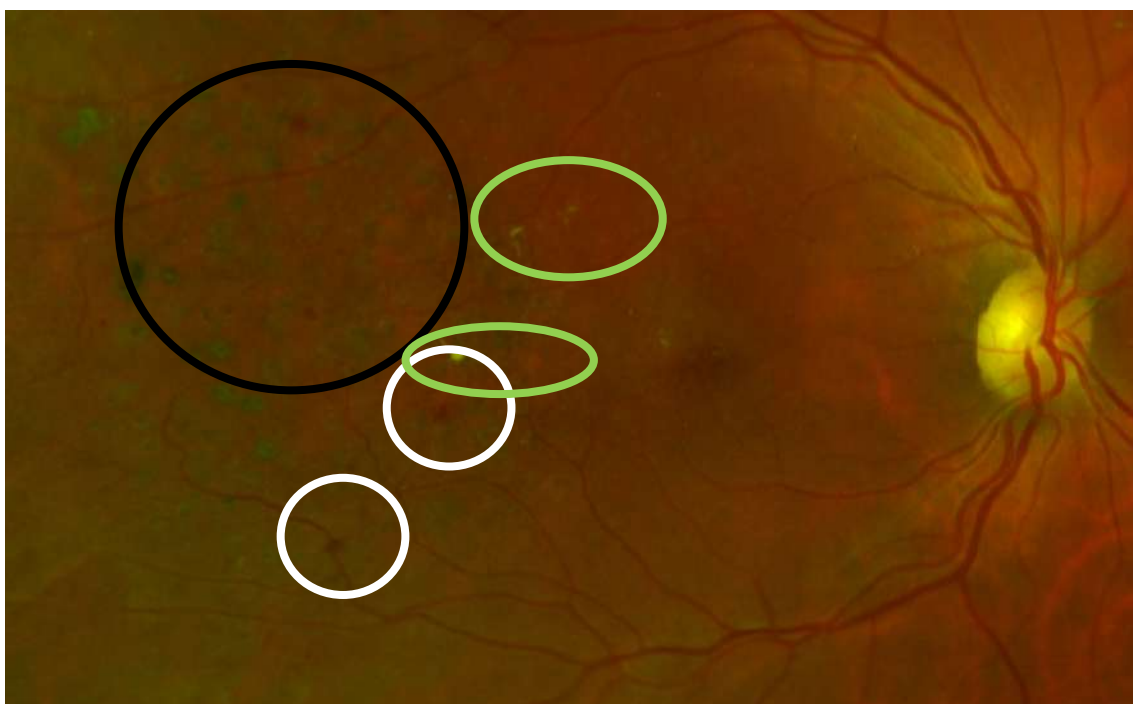


Figura 12– Na porção superior, imagem obtida de retinografia *ultrawidefield* de um paciente com retinopatia não proliferativa severa tratada. Na imagem inferior, imagem aproximada com destaque para as alterações. O círculo preto evidencia marcas de fotocoagulação. Os círculos verdes, exsudatos duros. Os círculos brancos, microhemorragias.

Quanto à classificação da gravidade da retinopatia utilizando dados de UWR, houve diferença na distribuição de prevalências das classes entre os grupos ($p=0,011$). Isso ocorreu principalmente devido à maior prevalência de retinopatia não proliferativa em suas formas leve e moderada no grupo com DAC obstrutiva.

Tabela 6– Características do exame físico oftalmológico e achados da retinografia *ultra-widefield* de acordo com a presença de DAC obstrutiva

	Com DAC (87)	Sem DAC (84)	Valor de P
Prevalência de retinopatia diabética pela ARMM	48,2%	22,6%	P<0,001
Intervalo entre CCTA e avaliação oftalmológica (dias)	283 (110-628)	215 (71-578)	P=0,45
Exame oftalmológico			
Acuidade visual ETDRS com correção 1,0 – 0,5	94,2%	92,8%	P= 0,44
Pressão intraocular (mmHg)	14 (12 - 16)	14 (12 - 16)	P= 0,30
Biomicroscopia- Normal	51,7%	61,9%	P=0,18
Retinografia <i>ultra-widefield</i>			
Microaneurismas	34,5%	17,9%	P= 0,014
Microhemorragias	26,4%	15,5%	P= 0,079
Exsudatos algodinosos	5,7%	3,5%	P= 0,50
Exsudatos duros	10,3%	7,1%	P= 0,46
Cruzamentos AV patológicos	4,6%	4,7%	P= 0,96
Estreitamento vascular	10,3%	4,8%	P= 0,17
Tortuosidade vascular	9,2%	8,3%	P= 0,84
Palidez de disco	1,2%	2,4%	P= 0,54
Neovasos	3,5%	1,2%	P= 0,33
Marcas de panfotocoagulação	2,3%	1,2%	P= 0,58

Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem), média \pm desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). ETDRS, *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

Tabela 7- Classificação da retinopatia diabética através da retinografia *ultra-widefield* de acordo com a presença de DAC obstrutiva

	Com DAC (87)	Sem DAC (84)	Valor de P
Classificação quanto à retinopatia			P=0,011
Não proliferativa leve	12,7%	2,4%	
Não proliferativa moderada	23%	17,8%	
Não proliferativa severa	0%	0	
Não proliferativa muito severa	0%	0	
Proliferativa incipiente	0%	0	
Proliferativa de alto risco	3,4%	0	
Sem retinopatia	57,5%	78,6%	
Retinopatia tratada	3,4%	1,2%	

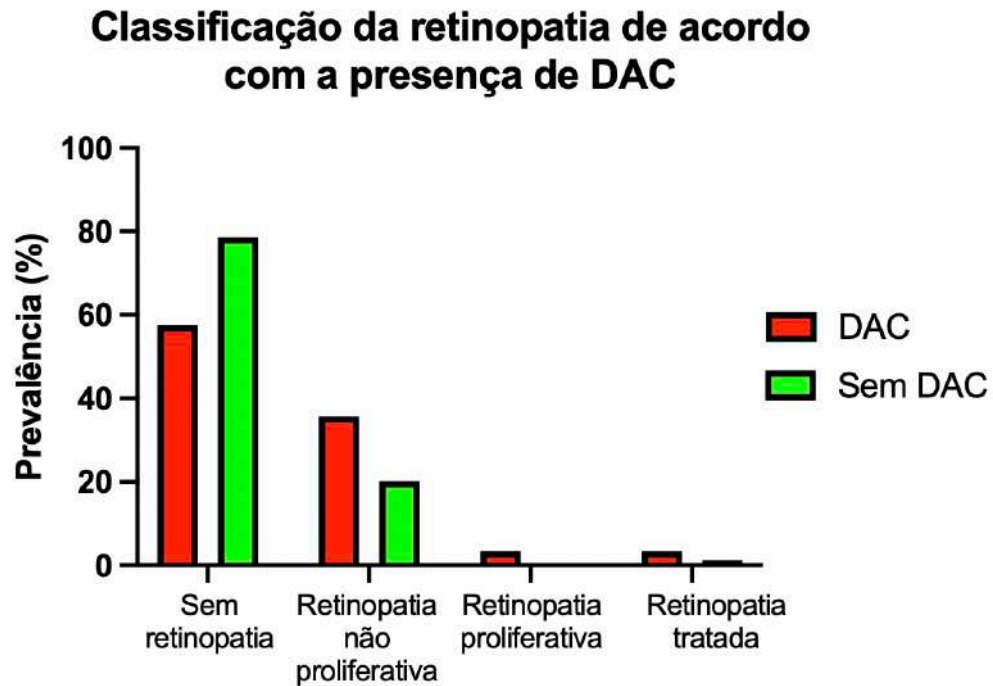


Figura 13- Prevalência de retinopatia diabética à retinografia *ultra-widefield* e seus graus de acordo com a presença de DAC obstrutiva

4.3.2 Achados da SD-OCT

A avaliação na SD-OCT mostrou espessura foveal central e espessura da coroide subfoveal semelhantes entre os grupos e dentro da normalidade. A prevalência isolada de cada um dos achados patológicos na SD-OCT está detalhada na tabela 5. Analisando cada um deles a prevalência diferiu entre os grupos quanto à presença de cistos intrarretinianos (com DAC 21,9% vs 8,3% sem DAC, $P=0,014$) como quanto à presença de microaneurismas (com DAC 25,3% vs 13,1% sem DAC, $P=0,043$).

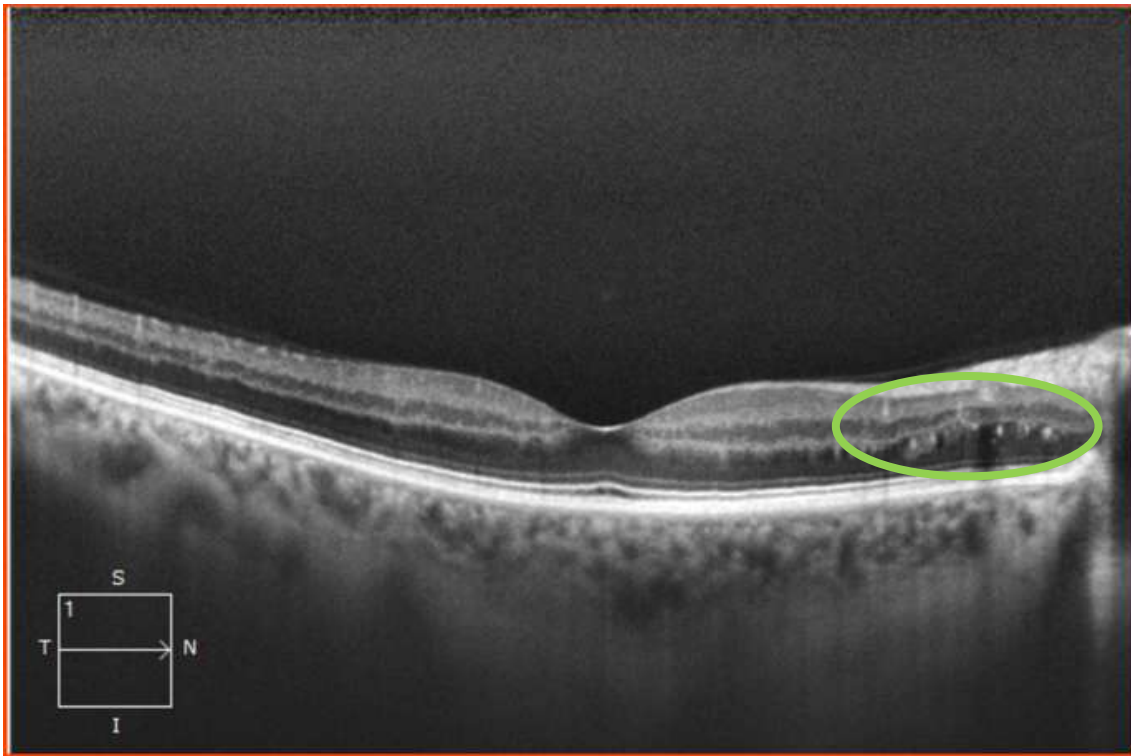


Figura 14- Imagem de SD-OCT de olho direito, demonstrando depressão foveal normal e pontos hiperrefletivos na camada nuclear externa, nasal à fóvea (círculo verde)

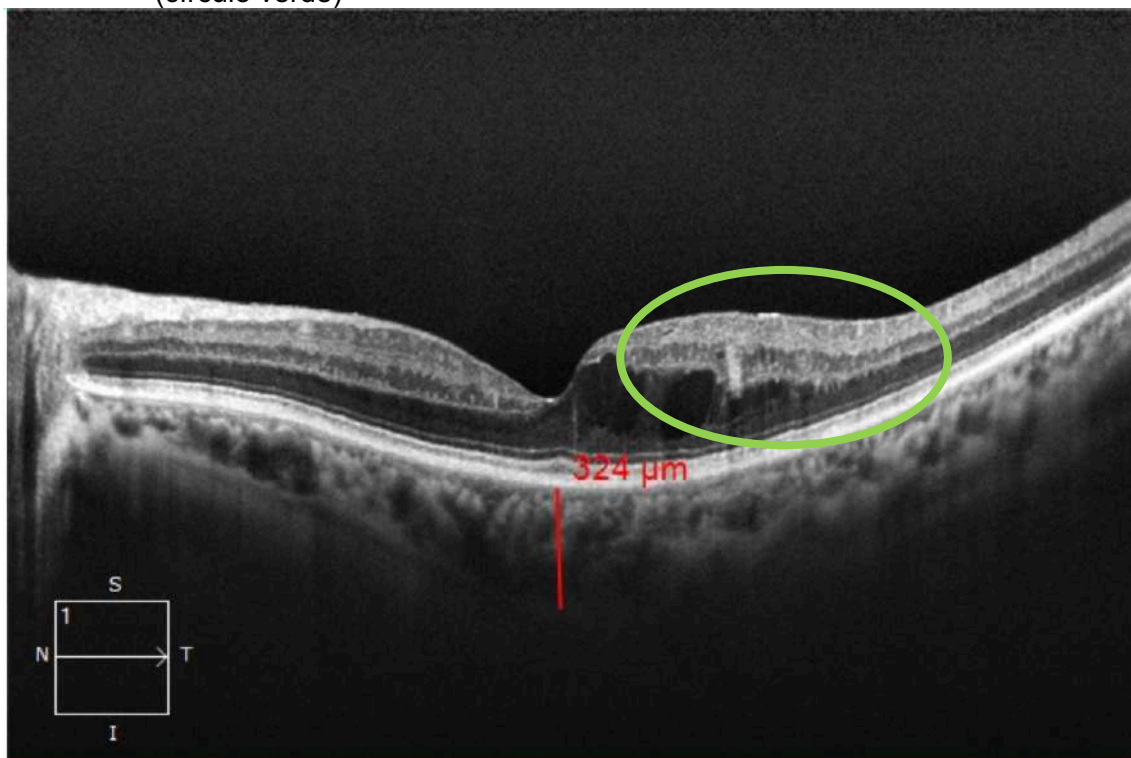


Figura 15- Imagem de SD-OCT de olho esquerdo, evidenciando cistos na camada nuclear externa (circulados em verde) com aumento da espessura foveal. Em vermelho, a medida da coróide subfoveal.

Tabela 8- Características da avaliação por SD -OCT de acordo com a presença de DAC obstrutiva

	Com DAC (87)	Sem DAC (84)	Valor de P
Espessura foveal central (μm)	247 (237-270,5)	251 (237,5– 265,5)	P=0,93
Espessura da coroide subfoveal (μm)	295,7 \pm 87	291,1 \pm 91,6	P=0,74
Microaneurismas	25,3%	13,1%	P=0,04
Interrupções na retina externa foveal	4,6%	1,2%	P=0,18
Líquido subretiniano	0%	0%	-
Cistos intrarretinianos	21,9%	8,3%	P=0,014
DRIL	1,2%	0%	P=0,32
Pontos hiperreflexivos	14,9%	8,3%	P=0,18
Afilamento retiniano	6,9%	5,9%	P=0,80
MER	14,9%	8,3%	P=0,18
STVM	8%	7,1%	P=0,82

Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem), média \pm desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). DRIL, Desorganização da retina interna; MER, membrana epirretiniana ; STVM, Síndrome de Tração Vítreo-Macular

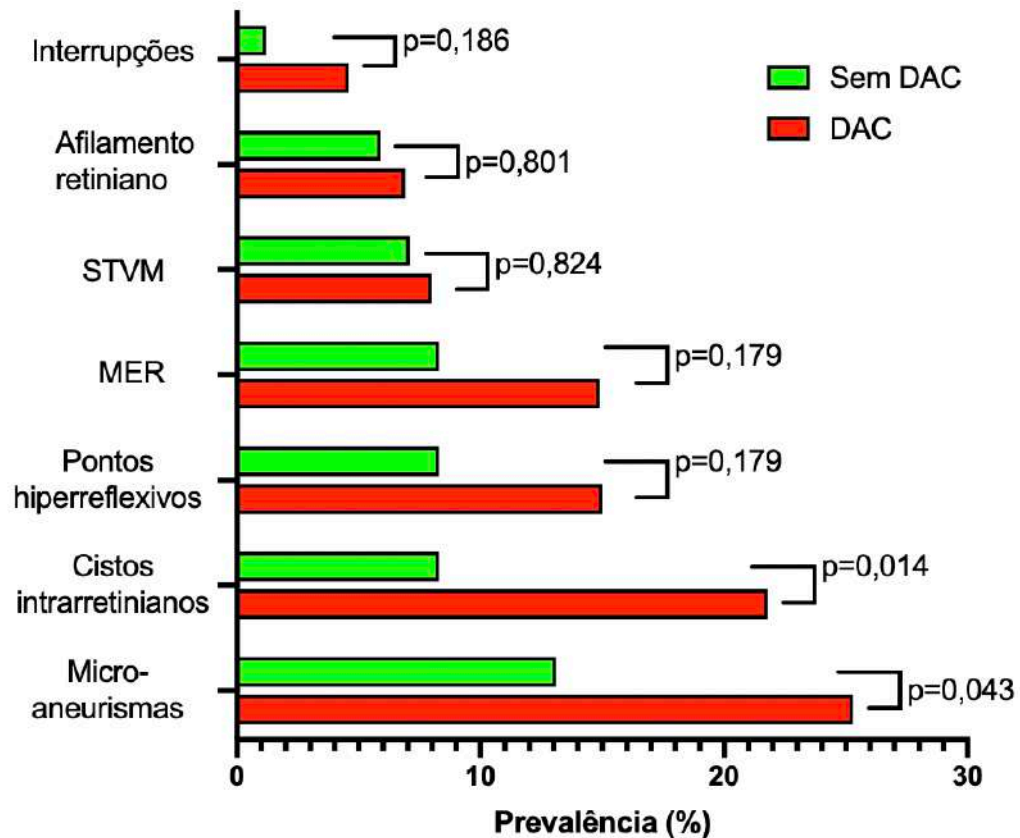


Figura 16- Prevalência dos achados patológicos na SD-OCT de acordo com a presença de DAC. MER, membrana epirretiniana; STVM, Síndrome de Tração Vítreo-Macular; Interrupções, interrupções da retina externa

4.3.3 Achados da OCT- angiografia

Em relação à OCTA, a área da ZAF foi de aproximadamente $0,29 \text{ mm}^2$ em ambos os grupos. Houve diferença quanto à circularidade da ZAF (com DAC $0,647 \pm 0,09$ vs sem DAC $0,69 \pm 0,1$, $p = 0,041$). Observamos ainda uma menor densidade vascular média em pacientes do grupo com DAC (15,7% vs 16,55%, $P = 0,049$). A prevalência de áreas de densidade capilar reduzida no plexo capilar superficial foi maior grupo com DAC (46% vs 20,2%, $P < 0,001$), assim como a prevalência de áreas de densidade capilar reduzida no plexo capilar profundo (39% vs 21,4%, $P < 0,012$). Não houve diferença quanto à prevalência de áreas sugestivas de neovascularização na retina externa

avascular nem quanto à prevalência de void na camada coriocalilar. Essas características estão detalhadas na tabela 6.

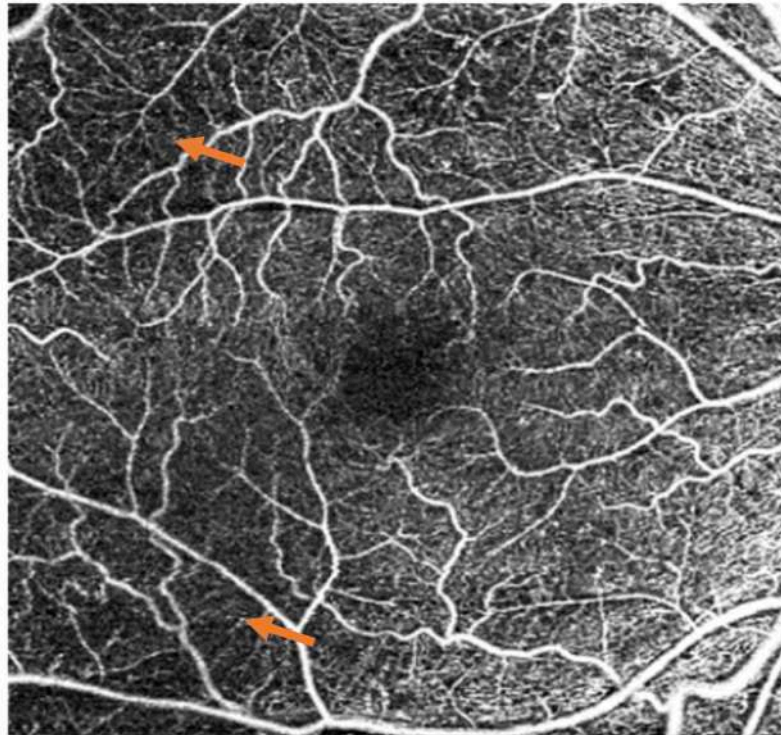


Figura 17- Imagem de OCTA. As setas laranja indicam áreas de densidade vascular reduzida no PCS.

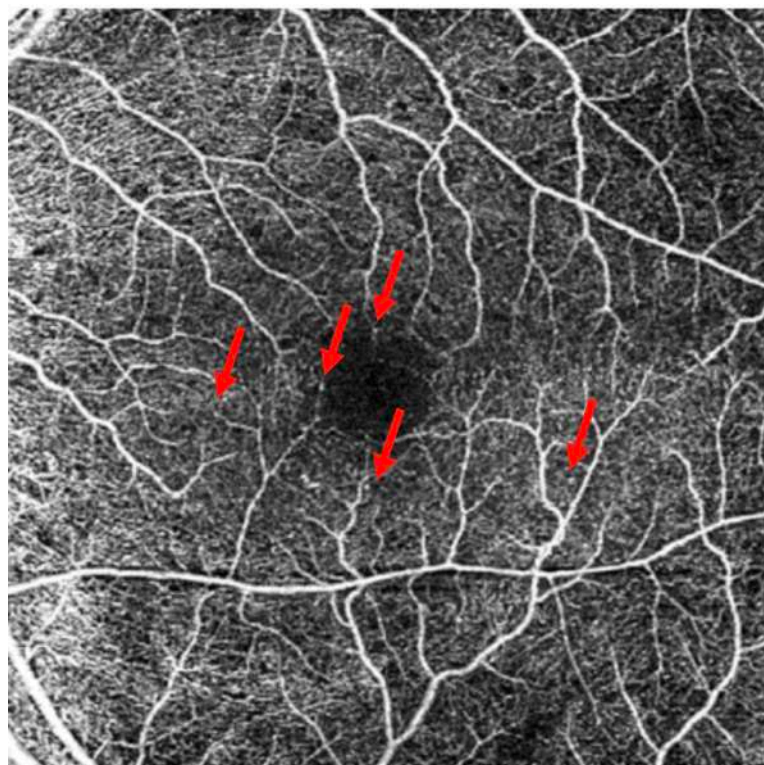


Figura 18- Imagem de OCTA. As setas vermelhas indicam microaneurismas

Tabela 9- Características da avaliação pela OCT angiografia de acordo com a presença de DAC obstrutiva

	Com DAC (87)	Sem DAC (84)	Valor de P
Áreas de densidade capilar reduzida – PCS	46%	20,2%	P<0,01
Densidade vascular média (%)	15,7 (14,5-17,4)	16,5 (15,3-17,8)	P=0,049
Área da ZAF (mm ²)	0,29 (0,24-0,41)	0,29 (0,23-0,37)	P=0,51
Circularidade da ZAF	0,64± 0,1	0,69± 0,1	P=0,04
Áreas de densidade capilar reduzida – PCP	39%	21,4%	P=0,012
Áreas sugestivas de neovascularização – retina externa avascular	0%	1,2%	P=0,30
Presença de void na camada coriocalilar	0%	2,4%	P=0,15

Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem), média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). PCS, plexo capilar superficial; PCP, plexo capilar profundo; ZAF, Zona avascular foveal; MER, membrana epirretiniana ; STVM, Síndrome de Tração Vítreo-Macular

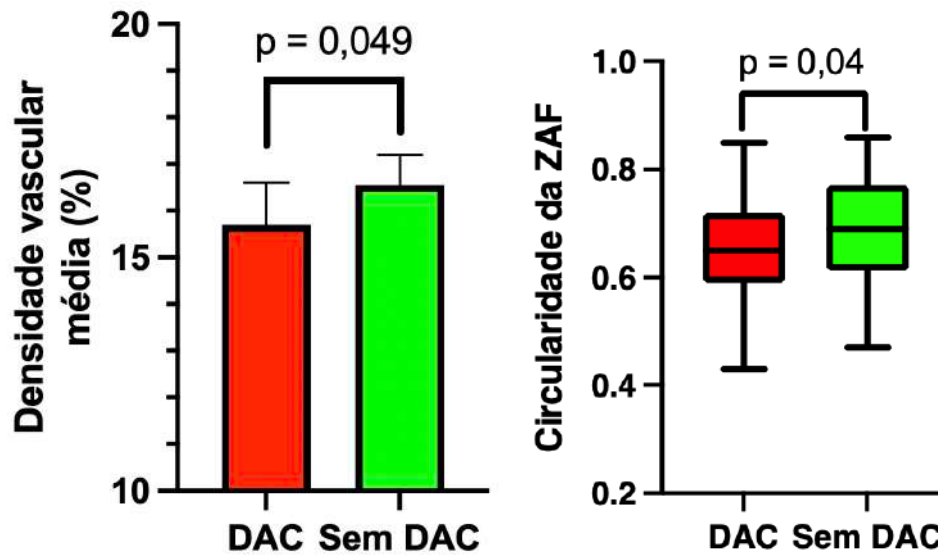


Figura 19- Comparação entre a densidade vascular média e a circularidade da zona avascular foveal (ZAF) entre os grupos com e sem DAC obstrutiva

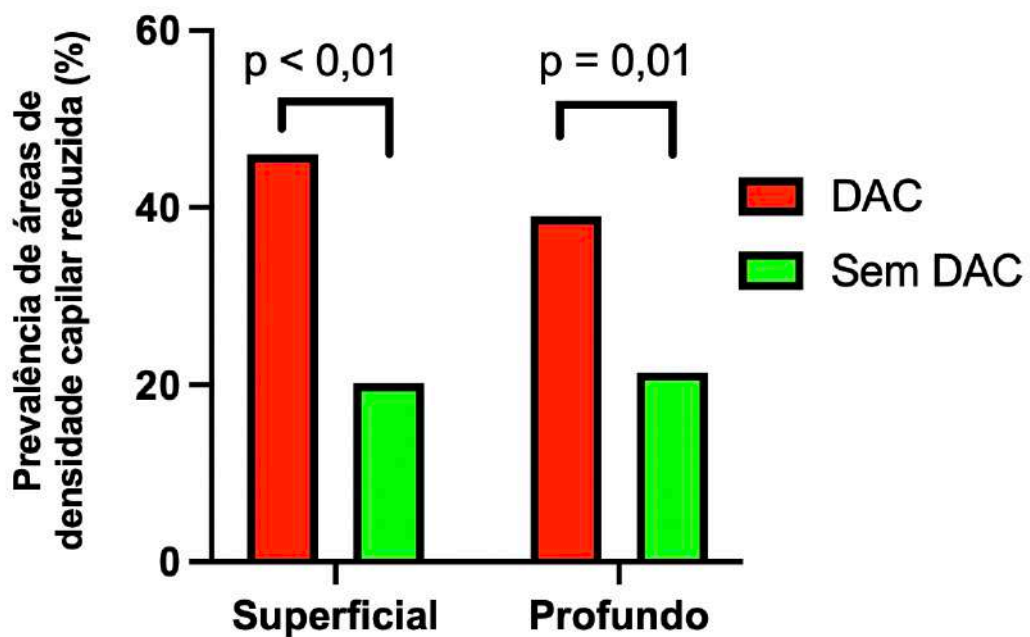


Figura 20- Comparação entre os grupos com e sem DAC obstrutiva quanto à prevalência de áreas de densidade vascular reduzida nos plexos capilares superficial e profundo

4.4 Análise de correlação entre variáveis angiotomográficas e oftalmológicas

Foram calculadas correlações entre variáveis que expressam o grau de aterosclerose coronariana (escore de cálcio Agatston, escore de Duke e padrão arterial) e de retinopatia diabética (área da zona avascular foveal, circularidade da zona avascular foveal e densidade vascular média do plexo vascular superficial) pelo coeficiente rho de Spearman. Os dados de escore de cálcio Agatston e escore de Duke modificado aplicam-se para todos os pacientes do grupo sem DAC e também àqueles do grupo com DAC que não foram submetidos a nenhuma estratégia de revascularização (115 pacientes somados). Os dados quanto ao padrão arterial aplicam-se a todos os pacientes portadores de DAC (87 pacientes). A tabela 8 traz os resultados dessas análises. Concluímos que existe correlação negativa, fraca e significativa entre o escore de Duke e a densidade vascular média ($r = -0,189$ e $p = 0,037$) e também entre o escore de Duke e a circularidade da ZAF ($r = -0,206$ e $p = 0,022$), indicando que estas variáveis covariam de maneira proporcional. As demais correlações não foram estatisticamente significantes.

Tabela 10- Resultados das análises de correlação entre variáveis quantitativas que expressam gravidade de DAC e de RD

	DVM		CZAF		AZAF	
	p	Spearman	p	Spearman	p	Spearman
Escore de cálcio	0,64	-0,04	0,109	-0,15	0,32	-0,09
Padrão arterial	0,19	0,142	0,836	0,02	0,58	0,06
Escore Duke	0,03	-0,19	0,02	-0,21	0,79	0,01

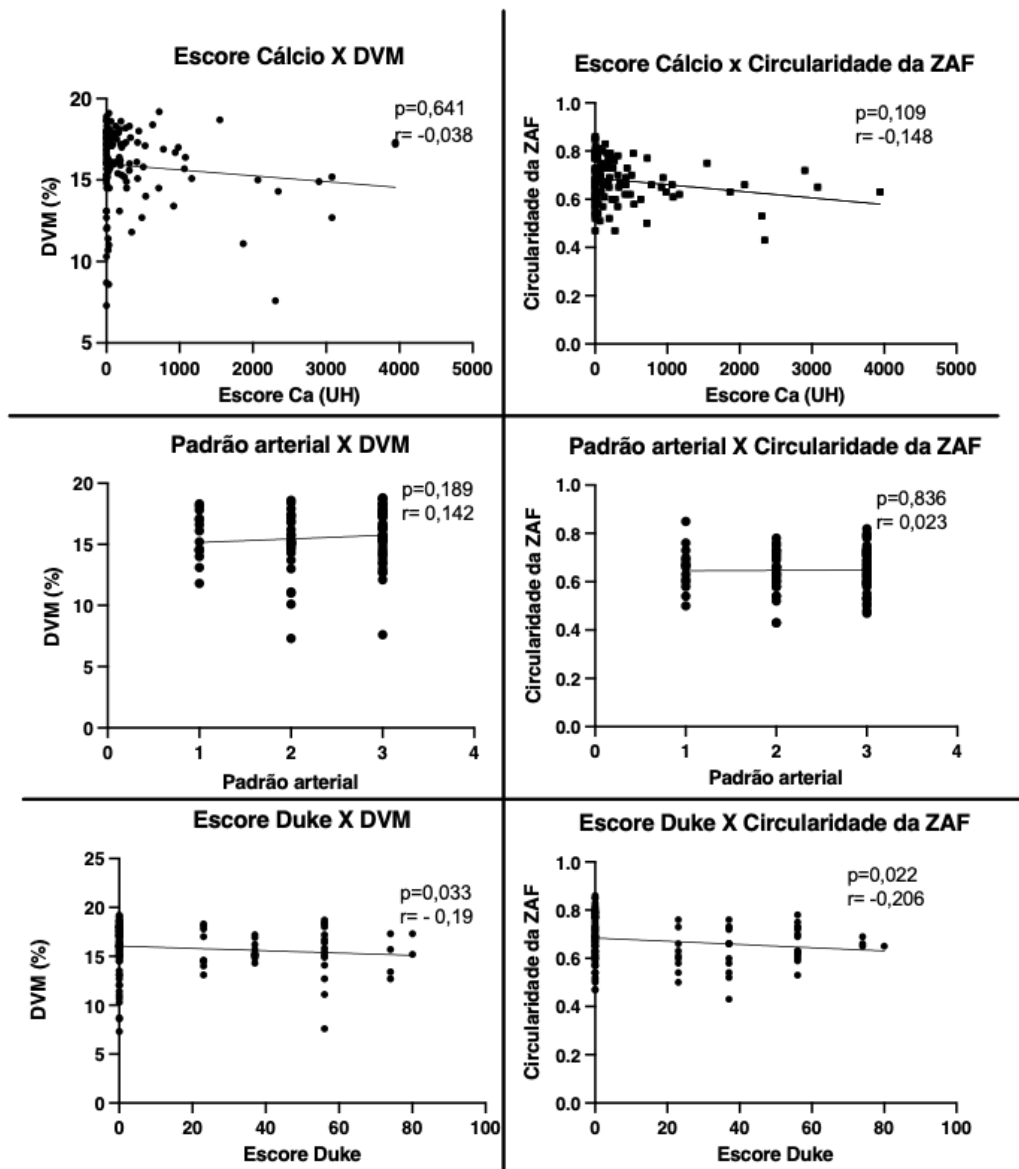


Figura 21- Gráficos de correlação entre variáveis de gravidade da doença arterial coronariana (escore de cálcio Agatston, padrão arterial e escore de Duke) e variáveis de gravidade da retinopatia diabética (densidade vascular média e circularidade da zona avascular foveal). As correlações entre escore de Duke e DVM e CZAF foram estatisticamente significantes e negativas. CZAF, circularidade da zona avascular foveal; DVM, densidade vascular média

4.5 Análises de correlação entre taxa de filtração glomerular e variáveis angiográficas e oftalmológicas

Em análise exploratória, foram calculadas correlações entre a taxa de filtração glomerular, estimada através do método CKD-EPI e variáveis que expressam o grau de aterosclerose coronariana (escore de cálcio Agatston, escore de Duke e padrão arterial) e de retinopatia diabética (área da zona avascular foveal, circularidade da ZAF e densidade vascular média do plexo vascular superficial) pelo coeficiente rho de Spearman. Conforme os dados tabela 9, não houve correlação significativa entre a taxa de filtração glomerular e as variáveis de DAC. Quanto às variáveis de RD, encontramos uma correlação positiva, fraca e significativa entre a taxa de filtração glomerular e a circularidade da ZAF ($r = -0,207$ e $p = 0,007$), indicando que esta variáveis covariam de maneira proporcional.

Tabela 11- Resultados das análises de correlação entre taxa de filtração glomerular e variáveis quantitativas que expressam gravidade de DAC e de RD

Variáveis de DAC	Variáveis de RD		Variáveis de DAC	Variáveis de RD	
	p	Spearman		P	Spearman
Escore Cálcio	0,14	-0,13	DVM	0,77	0,02
Padrão arterial	0,98	-0,002	CZAF	0,007	0,21
Escore Duke	0,28	-0,10	AZAF	0,132	-0,12

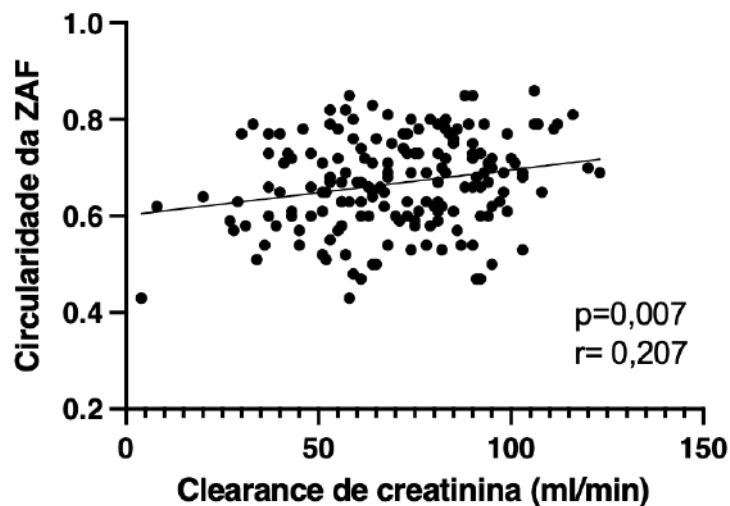


Figura 22- Gráfico de correlação entre a taxa de filtração glomerular e a circularidade da ZAF.

4.6 Análises univariada e multivariada para avaliação do efeito da presença de DAC

Um modelo de regressão logística binária foi conduzido para verificar os efeitos da presença de DAC na chance de os pacientes apresentarem retinopatia diabética. Na análise univariada, o odds ratio (OR) de um paciente com DAC apresentar RD foi de 3,19 (1,64 - 6,18), $p=0,005$. Na análise multivariada, o OR foi de 4,05 (1,40 - 11,66), $p=0,009$, com ajuste para sexo, uso de insulina, tabagismo prévio, valor de HDL e uso de metformina, estatina, AAS, e de betabloqueador. A figura 10 ilustra essa análise.

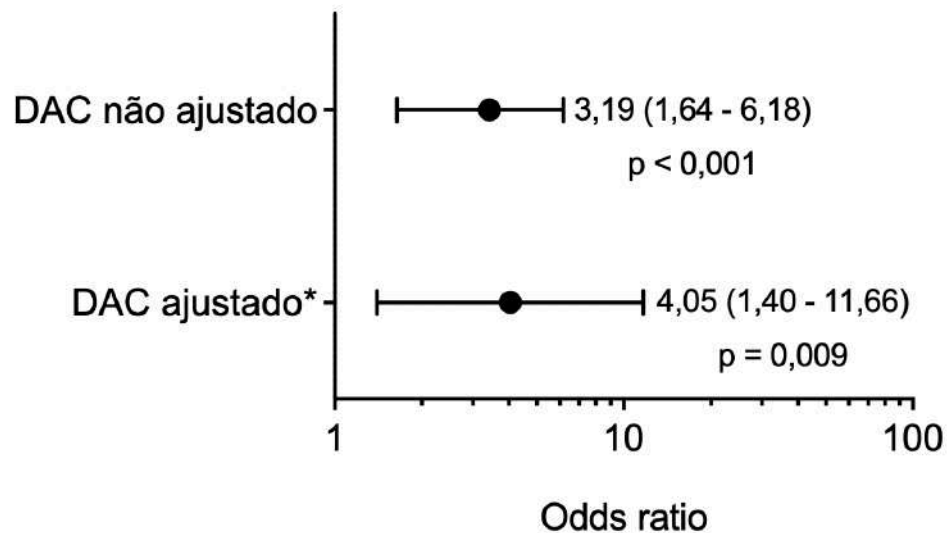


Figura 23- Odds ratio e intervalo de confiança do efeito da presença de DAC sobre as chances de apresentar retinopatia diabética nas análises univariada (DAC não ajustado) e multivariada após ajustes para todas as diferenças basais entre os grupos (DAC ajustado).

*DAC ajustado para sexo, uso de insulina, tabagismo prévio, valor de HDL e uso de metformina, estatina, AAS, e de betabloqueador.

4.7 Análises univariada e multivariada para pesquisa de variáveis com associação independente à retinopatia diabética

Analisamos também a possibilidade de as variáveis clínicas, laboratoriais e angiotomográficas associarem-se de maneira independente à presença de retinopatia diabética. Após regressão logística com análise multivariada, identificamos que somente a presença de DAC, o uso de insulina e maior duração do DM foram associados à presença de retinopatia diabética (tabela 10).

Tabela 12- Análises de regressão logística univariada e multivariada para pesquisa de variáveis com associação independente à retinopatia diabética

Univariada	OR	IC 95%	Valor de P
Demográfica			
Idade*	1,01	0,98 – 1,04	0,34
Sexo masculino	1,2	0,63 – 2,26	0,57
Características do diabetes			
HbA1c**	1,5	1,24 – 1,81	<0,01
Tempo de doença*	1,10	1,05 – 1,14	<0,01
Uso de insulina	11,3	5,35 – 24,05	<0,01
DM tipo 1	9,73	1,11 – 85,33	0,04
Clínica			
HAS	1,37	0,45 – 4,09	0,57
Dislipidemia	1,95	0,78 – 4,87	0,15
IMC***	0,971	0,91 – 1,03	0,36
Tabagismo atual	0,136	0,01 – 1,17	0,06
Tabagismo prévio	0,846	0,44 – 1,61	0,61
Laboratorial			
CICr****	0,997	0,98 – 1,01	0,67
Angiotomográfica			
Presença de DAC	3,193	1,64 – 6,18	<0,01
Score de Cálcio*****	1	1,0 – 1,01	0,44
Multivariada	OR	IC 95%	Valor de P
Características do diabetes			
Duração do DM*	1,08	1,03 – 1,14	<0,001
Uso de insulina	6,14	2,34 – 16,15	<0,001
Angiotomográfica			
Presença de DAC	4,82	1,92 – 12,04	<0,001

HbA1c, hemoglobina glicada; CICr, Clearance de creatinina ; HAS, hipertensão arterial sistêmica; IMC, índice de massa corpórea; DM, diabetes mellitus

*Analisada como variável contínua, para cada ano de vida

** Analisada como variável contínua, para cada 1%

*** Analisada como variável contínua, para cada kg/m²

**** Analisada como variável contínua, para cada ml/min

***** Analisada como variável contínua, para cada Unidade Hounsfield

5. Discussão

Nosso trabalho estudou pacientes diabéticos quanto à presença de DAC obstrutiva e de RD pelos métodos diagnósticos não invasivos atualmente em maior destaque disponíveis na prática clínica: CCTA e avaliação retiniana multimodal com UWF, OCTA e SD-OCT. O grupo de pacientes portadores de DAC apresentou maior prevalência de RD avaliada pela ARMM, assim como maior gravidade da RD, avaliada pela DVM. A presença de DAC associou-se a maior chance de apresentar RD mesmo quando corrigida pelas diferenças entre os grupos, sendo, portanto, uma variável associada de forma independente à presença de RD. Maior duração do DM e uso de insulina também se associaram de maneira independente à presença de RD. Adicionalmente, não houve diferença entre os grupos quanto ao desfecho secundário de doença renal crônica em pacientes diabéticos.

5.1 Olhar sobre a interdisciplinaridade no cuidado do paciente portador de DM

O cuidado interdisciplinar do paciente portador de DM é de fundamental importância. Em diferentes cenários, e mesmo com diferentes composições, a presença de uma equipe multidisciplinar associa-se a maior eficácia e custo-efetividade⁷³. Considera-se até mesmo a “diabetologia” como uma subárea não só da endocrinologia, como também da cardiologia, oftalmologia, nefrologia e medicina de família. A realização e os resultados do nosso estudo fortalecem esses conceitos e contribuem para um melhor entendimento global do paciente portador de DM.

A associação entre DAC e RD já foi demonstrada em estudos prévios com diferentes métodos diagnósticos, mas com foco na comparação entre grupos com e sem RD^{39,74-76} ou seja, a perspectiva do oftalmologista. Em nosso estudo, partimos de uma perspectiva inovadora sobre essa associação: a do cardiologista, pois focamos na comparação entre os grupos com e sem DAC quanto à presença e características da RD. No Brasil, frequentemente o estabelecimento de um vínculo do indivíduo portador de DM com o sistema de saúde se dá apenas quando ele desenvolve uma condição ameaçadora à vida, como um evento cardiovascular. Assim, ainda que haja a recomendação de os

pacientes portadores de DM2 realizarem rastreamento para RD no momento do diagnóstico e posteriormente anualmente¹³, essas recomendações frequentemente não são seguidas. Por vezes, cabe ao cardiologista realizar o encaminhamento ao oftalmologista e potencialmente evitar que o paciente desenvolva perda visual.

5.2 Achados angiotomográficos: relevância e comparação com dados da literatura

A riqueza de detalhes fornecidos pela CCTA quanto às características da DAC é um dos pontos fortes do nosso estudo, tendo sido possível não só conhecer melhor a população de pacientes com DAC obstrutiva, como também avaliar o escore de cálcio dos pacientes sem DAC obstrutiva. Trabalhos prévios com riqueza semelhante de dados angiográficos foram realizados com cineangiocoronariografia^{75,76}, ou, quando realizada com CCTA, trouxeram avaliação oftalmológica baseada apenas na retinografia de 7 campos.⁴²

A avaliação pela CCTA evidenciou que nossos pacientes com DAC tinham perfil de gravidade elevada, com mais da metade tendo padrão de doença triarterial e 64,4% previamente submetidos a alguma estratégia de revascularização.⁷⁷ Ohno et al demonstraram que a presença de RD está associada a um maior risco de falha no implante de stents farmacológicos, assim como potencialmente a um maior benefício da estratégia cirúrgica⁷⁸ e, assim, a avaliação oftalmológica poderia ser incluída como mais um fator na decisão quanto à estratégia de revascularização de pacientes diabéticos⁷⁹. Apesar disso, em estudos prévios que avaliaram a associação entre RD e DAC, pacientes já revascularizados são frequentemente excluídos^{80,81}.

Quanto ao grupo de pacientes sem DAC, mais de 75% deles tinham escore de cálcio 0. Este achado é concordante com o estudo de Razavi et al⁸², que avaliaram pacientes com DM tipo 2 ou síndrome metabólica que tinham escore de cálcio 0. Em seguimento de 10 anos, 42% dos pacientes mantiveram este resultado. Esses achados demonstram a heterogeneidade no risco cardiovascular do paciente portador de DM e incrementa

questionamentos quanto à afirmação de que essa doença pode ser considerada um equivalente de DAC estabelecida.

As indicações da CCTA foram independentes do nosso estudo. Isso traz maior validade externa aos nossos achados, pois ilustra um cenário de vida real. Este método diagnóstico teve uma grande evolução desde o seu advento e hoje tem várias indicações, sendo que as recomendações mais recentes⁴² trazem como “apropriado” sua realização como 1ª linha na investigação de pacientes com dor torácica estável e também para a avaliação da perviedade de enxertos em pacientes previamente revascularizados cirurgicamente ou de artérias com stents de diâmetro ≥ 3 mm. Todavia, é possível que essa independência da indicação possa também ter trazido vieses: dada a ampla disponibilidade da cineangiocoronariografia em nosso centro, pacientes diabéticos sem diagnóstico de DAC e com dor torácica de maior probabilidade de etiologia coronariana, podem ter realizado cineangiocoronariografia e não a CCTA. Isso justificaria em parte o fato de o grupo de pacientes com DAC ser majoritariamente composto por indivíduos já com diagnóstico prévio. Apesar de não haver recomendações de seguimento com CCTA de pacientes assintomáticos após revascularização⁸³, isso certamente ocorreu em nossos pacientes e representa a prática clínica real, por vezes diferente dos documentos oficiais.

5.3 Prevalência e gravidade de RD: comparação com dados da literatura

A ARMM revolucionou o diagnóstico e tratamento das doenças retinianas ao fornecer representações morfológicas detalhadas das alterações moleculares, fisiopatológicas, anatômicas e funcionais. A escolha da definição multimodal de RD, diferente da definição clássica e mais validada, baseada na retinografia de 7 campos⁸⁴ teve como objetivo investigar a relevância clínica dessas alterações num contexto multidisciplinar.

Em relação à literatura prévia⁷¹ encontramos maior diferença na prevalência de RD entre os grupos com e sem DAC. Além disso, encontramos

um padrão diferente de distribuição de gravidades da RD em ambos os grupos, marcado por maior prevalência das formas mais leves e menor prevalência das formas mais graves.

Em nosso cálculo amostral, pressupomos uma diferença na prevalência de RD entre os grupos com e sem DAC maior do que o relatado na literatura, já que o nosso centro de estudos é um hospital referência em cardiologia. No entanto, encontramos uma diferença ainda maior do que previmos à custa de maior prevalência no grupo com DAC. Acreditamos que este achado seja majoritariamente atribuível à definição de RD adotada, pela ARMM, pois se trata de uma associação de métodos com potencial de fornecer maior volume de informações microvasculares.^{44,46,48}. É provável que muitos dos pacientes com diagnóstico de RD e alterações sutis em nosso trabalho, não tivessem esse diagnóstico se utilizada apenas a retinografia de 7 campos.

Quanto à gravidade da RD, houve diferença na distribuição de prevalências dos graus entre os grupos com e sem DAC principalmente à custa de maior prevalência das formas não proliferativa leve e não proliferativa moderada no grupo com DAC. Em estudo de Kawasaki et al⁷¹, a prevalência somada desses dois graus iniciais de retinopatia foi menor nos dois grupos: 14% no grupo com DAC (35% em nosso estudo) e de 10% no grupo sem DAC (20,2% em nosso estudo). De forma oposta, a prevalência somada das formas mais avançadas (não proliferativa grave e proliferativa) foi maior nos dois grupos: 22% no grupo com DAC (6,8% em nosso estudo) e 11% no grupo sem DAC (1,2% em nosso estudo). Hipóteses que poderiam justificar essas diferenças seriam um perfil de gravidade do diabetes pior nos pacientes do estudo prévio e um perfil de DAC mais grave.

O perfil de gravidade do DM não parece ser uma justificativa plausível, pois em nosso estudo o uso de insulina foi mais frequente: 51,7% nos pacientes com DAC (vs 25% na literatura) e 37% no grupo sem DAC (vs 21% na literatura), ainda que nossos pacientes tivessem valores de HbA1c discretamente menores – com DAC 7,5% (vs 8,3% na literatura) e 6,9% sem DAC (vs 8,1% na literatura). O perfil de gravidade da DAC também não nos

parece uma justificativa. Enquanto a literatura utilizou como definição de DAC sinais de isquemia no ECG ou história de angina ou SCA prévia, nós utilizamos a definição de DAC obstrutiva pela CCTA. Isso poderia eventualmente promover a inclusão de pacientes menos graves, porém 64,4% dos nossos pacientes haviam sido submetidos a alguma estratégia de revascularização miocárdica, o que é um marcador de gravidade.

Assim, acreditamos que este perfil de gravidade diferente da RD deva-se ao nosso centro de recrutamento: por ser um centro cardiológico de alta complexidade, concentra este perfil de pacientes; entretanto, eles recebem um acompanhamento mais próximo e tem um controle mais agressivo de seus fatores de risco cardiovascular. Isso pode ser representado pelos valores controlados de pressão arterial da população, assim como pela alta taxa de prescrição de estatina e também pelos dados de uso de insulina e valores de HbA1c. Com isso, a retinopatia apresentar-se-ia em sua menor gravidade de forma mais prevalente. É possível também que haja um viés de sobrevivência: pacientes que sofreram a manifestação mais grave da doença macrovascular do diabetes – a morte súbita por AVC ou SCA – não foram incluídos em nosso estudo. Outra possibilidade entre a discrepância entre os graus de DAC e RD é que haja ainda diferentes fatores fisiopatológicos desconhecidos na gênese de cada uma delas, favorecendo de forma mais intensa a presença de DAC na população estudada.

5.4 Relevância dos achados característicos de RD na ARMM

Na OCTA, a alteração que apresentou maior diferença entre os grupos foi a presença de áreas de densidade vascular reduzida nos plexos capilares superficial e também no profundo. É sabido que tais áreas podem corresponder a zonas de isquemia retiniana, apontando para acometimento microvascular do DM.⁴⁷⁻⁴⁹ No entanto, a caracterização desse achado tem limitações: deve ser valorizada em especial quando ocorre no plexo vascular superficial, pois o profundo tem avaliação mais limitada; além disso, artefatos de movimento e situações de baixo fluxo sistêmico podem ser confundidos com zonas de

isquemia e responder por falsos positivos⁴⁷⁻⁴⁹ A análise por mais de um oftalmologista especialista em retina foi uma estratégia que adotamos para contornar tal limitação.

Dentre os achados de RD, a prevalência de microaneurismas pela retinografia *ultrawide-field* foi numericamente maior do que pela SD-OCT e OCTA em ambos os grupos. É provável que isso se atribua à característica de avaliação panorâmica do fundo de olho, destacando a importância da avaliação da periferia^{85,86}. Marcus et al e Silva et al demonstraram que alterações fundoscópicas e angiográficas com contraste, na periferia da retina, predizem pior evolução da RD^{85,86} com os aparelhos atualmente disponíveis de SD-OCTA e OCTA, ainda não é possível realizar uma avaliação microangiográfica da periferia como da região perifoveal, mas é possível que encontrássemos uma diferença ainda maior na prevalência de RD entre os grupos caso isso fosse possível.

Dentre os parâmetros quantitativos avaliados pela OCTA, o grupo com DAC teve menor circularidade da ZAF, porém não houve diferença quanto à sua área. Esses achados são compatíveis com a maior prevalência de graus iniciais de RD em nossos pacientes. Sabe-se os capilares perifoveais são mais sensíveis a isquemia^{47,48,49} de forma que alterações periféricas podem ocorrer no início da doença, gerando mais irregularidades no perímetro da ZAF e reduzindo, assim, sua circularidade. Seguindo este racional, o aumento de sua área seria um fenômeno subsequente na evolução da RD, não tendo sido evidenciado em nosso estudo.

Já a área da ZAF é um parâmetro para o qual ainda existe dificuldade em estabelecer um ponto de corte de anormalidade⁸⁷ e pode haver sua redução em casos de RD proliferativa. Deste modo, é possível que a circularidade seja um melhor parâmetro para avaliar o grau de dano microvascular da ZAF, dado que está correlacionada à acuidade visual, conforme demonstrado por Kwan et al⁸⁸. Em nosso estudo, apesar de haver diferença quanto à circularidade da ZAF entre os grupos, não houve quanto à acuidade visual. Isso pode se justificar no fato de que, apesar de

estatisticamente significativa, a diferença não foi grande o suficiente para ser clinicamente significativa.

Na avaliação pela SD-OCT, a expressão do edema macular é a presença de cistos retinianos, e em nosso estudo esse achado foi mais prevalente no grupo com DAC. Embora este seja o principal mecanismo de perda visual da RD^{89,90}, em nosso estudo não encontramos diferença na acuidade visual entre os grupos. Isso se deu pois na maioria dos pacientes o edema macular não foi clinicamente significativo, o que é atestado pelas espessuras da coroide subfoveal e foveal central, que foram normais em ambos os grupos.

Metanálise conduzida por Xie et al⁹¹ e uma grande coorte conduzida por Barrot et al³⁹ demonstraram que pacientes com edema macular ou RD proliferativa tem maior risco de eventos cardiovasculares e maior mortalidade por todas as causas. É possível que esses achados se justifiquem através de evidências mais recentes de mecanismos em comum da DAC e RD. A formação de vasa vasorum patológico nas artérias coronárias com infiltração leucocitária, extravasamento vascular e liberação de citocinas inflamatórias, carrega grandes semelhanças com a RD em sua forma proliferativa.^{30,31} Outro mecanismo é a desregulação da angiogênese promovida pelo DM, manifestada como neovascularização patológica tanto na RD proliferativa como na formação da placa aterosclerótica³².

5.5 Relação entre a gravidade de DAC e de RD

O grupo com DAC apresentou maior gravidade da RD representada pela DVM, sendo, portanto, positiva esta análise de desfecho secundário. As análises de correlação mostraram ainda que DVM e circularidade da ZAF apresentaram correlação negativa e estatisticamente significativa com uma variável angiotomográfica, o score de Duke. Mesmo que tenha sido uma correlação fraca, quanto maior o dano microvascular representado pela DVM e pela circularidade da ZAF, maior a gravidade angiográfica da DAC. O racional

desses achados é compatível com resultados prévios de estudos que avaliaram a associação entre DAC e RD por cineangiocoronariografia^{92,93} e nos quais a presença e gravidade de RD (com exame tradicional) correlacionou-se com presença e gravidade de DAC expressa por escores angiográficos. No entanto, a demonstração dessa correlação em nosso estudo é inédita do ponto de vista de quantificação da doença microvascular.

As análises de correlações em nosso estudo tem uma limitação intrínseca: ao incluirmos pacientes com amplo espectro da DAC, inclusive com revascularização prévia, temos maior validade externa dos nossos achados, no entanto não há uma variável quantitativa que expresse a gravidade da DAC e que seja aplicável a todos esses doentes. O score de Duke e escore de cálcio são aplicáveis àqueles sem DAC e àqueles portadores de DAC sem intervenção. Já o padrão arterial aplica-se apenas aos portadores de DAC. Isto pode justificar a discordância em relação aos resultados de Reaven et al⁹⁴, em que a presença de RD se correlacionou com maior CAC. O espectro estreito de gravidade da RD em nossa população pode também ter influenciado os resultados das análises de correlação. É provável que essas correlações fossem significativas e/ou mais fortes em populações de pacientes diabéticos fora de um centro de referência de cardiologia e com maior espectro de gravidade de retinopatia.

5.6 Interpretação dos achados de doença renal

Em nosso estudo, não houve diferença entre a prevalência de doença renal em pacientes diabéticos quando comparados grupos quanto à presença de RD ou presença de DAC. Também não encontramos correlação significativa entre a taxa de filtração glomerular e nenhuma das variáveis quantitativas de DAC. Esses achados são conflitantes com as evidências prévias. Conforme Pearce et al⁹⁵ demonstraram em elegante revisão sistemática, a presença e a gravidade da RD associam-se de forma independente à presença de doença

renal em pacientes diabéticos. Em pacientes portadores de DM tipo 2 (a maioria em nosso estudo) Hammes et al⁹⁶, demonstraram que a presença de albuminúria é um fator de risco independente para RD, RD proliferativa e edema macular. Acreditamos que nossos achados reflitam a baixa gravidade da RD em nossos pacientes, não se refletindo em doença renal em pacientes diabéticos. Outra possível razão é uma das limitações do nosso estudo: a definição de doença renal em pacientes diabéticos foi feita através do cálculo do ritmo de filtração glomerular por creatinina sérica para quase todos os pacientes. Talvez fosse diferente o nosso resultado se dispuséssemos de dados relativos a albuminúria.

Curiosamente, em análise exploratória, houve uma correlação significativa, fraca e positiva entre a circularidade da ZAF e a taxa de filtração glomerular. Este achado nos parece promissor e deve motivar novos estudos, visto haver um racional fisiopatológico de dano microvascular inicial comum, e destaca a importância da circularidade da ZAF. No entanto, é possível também que seja atribuível ao acaso, dadas as nossas limitações.

5.7 Perspectivas futuras e aplicabilidade

De forma concordante com nossos achados, estudos de coorte que seguiram pacientes diabéticos com e sem retinopatia consistentemente descrevem a sua presença como um preditor de eventos cardiovasculares futuros^{39,80,97} No entanto, nem sempre essa associação é demonstrada, como em nosso estudo, e sabe-se que em muitos pacientes há uma discrepância quanto à gravidade de complicações macro e microvasculares, com fenótipos variados⁶¹ Neste cenário, as informações adicionais proporcionadas pela UWR, SD-OCT e OCTA podem ser úteis para estratificação de risco cardiovascular mais acurada.

Um horizonte cada vez mais próximo para essa melhor estratificação cardiovascular é o de ARMM como base para algoritmos de inteligência

artificial. Atualmente, imagens de fundo de olho já tem sido usadas de forma promissora na criação de modelos preditores de eventos cardiovasculares⁹⁸ assim como imagens de ARMM tem servido como base para modelos de inteligência artificial com *deep learning* na detecção de doenças retinianas tratáveis⁹⁹. As numerosas e detalhadas informações adicionais fornecidas pela ARMM podem enriquecer sobremaneira esses bancos de dados. Uma possível limitação para esse uso é a padronização da classificação da RD¹⁰⁰, pois a escala ETDRS⁸⁴, tradicionalmente mais utilizada, não leva em consideração informações que podem ser somente obtidas através da OCTA, SD-OCT e retinografia *ultrawide-field*¹⁰¹. A incorporação desses métodos a uma nova classificação pode facilitar o seguimento dos pacientes, bem como futuramente possibilitar uma nova ferramenta de estratificação de risco cardiovascular.

Outro potencial uso para as informações microvasculares obtidas pela ARMM é ajudar a definir novos alvos terapêuticos para DAC e também buscar tratamentos mais específicos. Visto que mecanismos fisiopatológicos em comum podem estar presentes em ambos leitos vasculares, tal possibilidade deve motivar novas linhas de pesquisa.

5.8 Ponderações sobre variáveis associadas de forma independente à presença de RD

No presente estudo, presença de DAC e duração do DM foram variáveis associadas de forma independente à presença de RD, o que é compatível com estudos prévios^{61,71}. Entretanto, o uso de insulina também associou-se de forma independente à presença de RD, mas não ao valor HbA1c. Sabe-se que no primeiro ano após o início da insulinoterapia pode ocorrer piora naqueles pacientes que já são portadores¹⁰², mas não desenvolvimento da RD. Assim, acreditamos que em nosso estudo, o uso de insulina seja um marcador de pacientes com DM mais grave, e não envolvido na gênese da complicação. Além disso, é possível que esses pacientes tenham passado mais tempo expostos a um pior controle glicêmico, já que não dispomos de informações quanto ao tempo de uso.

5.9 Limitações

O nosso estudo tem uma série de limitações. Trata-se de estudo transversal, não sendo possível estabelecer uma temporalidade entre DAC e RD. O recrutamento de pacientes ocorreu durante a pandemia da COVID-19, período em que os aparelhos de tomografia tinham acesso bastante limitado, e por isso tivemos um intervalo entre a CCTA e a ARMM de aproximadamente 8 meses. Ainda que não nos pareça clinicamente relevante, é possível que alterações microvasculares tenham se desenvolvido nesse intervalo. É possível também que muitos dos pacientes que recusaram participação tenham sido também aqueles com doença de maior gravidade.

A sua característica unicêntrica e com pacientes recrutados a partir hospital de referência de cardiologia traz algum comprometimento à validade externa, já que é uma população selecionada. As indicações de CCTA foram independentes do estudo, e isso pode ter gerado vieses de seleção de difícil avaliação. O recrutamento e muitos dados clínicos dependeram fortemente do adequado preenchimento do prontuário eletrônico; pacientes portadores de DM, porém sem preenchimento de CID relacionado, não foram rastreados para elegibilidade

A presença de doença renal em pacientes diabéticos foi baseada em apenas uma coleta de creatinina sérica e cálculo da taxa de filtração glomerular. Não foi possível avaliar a presença ou grau proteinúria, o que limita os nossos achados.

Por fim, a avaliação oftalmológica tem vieses em sua interpretação. Em especial, a OCTA é particularmente mais suscetível à presença de artefatos que podem ter gerado falsos positivos. A presença de MER e STVM podem dificultar a adequada segmentação da retina, e nesses casos a segmentação manual era necessária. Para contornar essas limitações, a ARMM foi interpretada por mais de um profissional experiente.

6. Conclusão

O grupo de pacientes portadores de DAC apresentou maior prevalência de RD avaliada pela ARMM, assim como maior gravidade da RD, avaliada pela DVM. A presença de DAC associou-se a maior chance de apresentar RD mesmo quando corrigida pelas diferenças entre os grupos, sendo portanto uma variável associada de forma independente à presença de RD. Maior duração do DM e uso de insulina também se associaram de maneira independente à presença de RD.

Não houve diferença entre os grupos quanto à prevalência de doença renal crônica.

7. Anexo

Anexo 1- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DA PESQUISA**

Título da pesquisa – **“Associação entre doença arterial coronária e achados microvasculares retinianos: um estudo transversal de angiotomografia computadorizada das artérias coronárias e imagens retinianas digitais em população diabética”**

Pesquisador principal – Carlos Vicente Serrano Junior

Departamento/Instituto – Departamento de Aterosclerose do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HCFMUSP)

O(A) senhor(a) ou seu familiar está sendo convidado(a) a participar do estudo **“Associação entre aterosclerose coronariana diabética e achados microvasculares retinianos: um estudo transversal de angiotomografia computadorizada das artérias coronárias e imagens retinianas digitais”**

Gostaríamos de fornecer mais informações antes que o(a) senhor(a) decida participar. Um dos médicos irá explicar os objetivos do estudo detalhadamente e esclarecer o motivo pelo qual o(a) senhor(a) ou seu familiar está sendo convidado. A participação neste estudo é absolutamente voluntária e, caso aceite participar, o(a) senhor(a) receberá uma via assinada deste documento, que contem todas as explicações.

Por favor, leia as informações com atenção e fique à vontade para fazer perguntas. O(A) senhor(a) poderá discutir com familiares, com amigos ou com o seu médico, antes de fornecer o seu consentimento.

O(a) senhor(a) tem pleno direito de se recusar a participar do estudo. Se optar por retirar o seu consentimento do estudo após ter aceitado participar, tem o direito de fazer isso a qualquer momento. Caso decida sair do estudo, o(a) senhor(a) deverá avisar o médico ou a equipe do estudo. Eles garantirão que os procedimentos apropriados sejam seguidos e que seja realizada uma visita final para sua segurança. Independentemente de sua decisão, a relação com o seu médico ou seu tratamento nesta instituição não serão afetados.

Qual é o número de participantes no estudo ?

Esperamos recrutar 160 participantes neste estudo.

Quais são as intervenções e procedimentos do estudo?

Se o(a) senhor(a) ou o(a) seu(sua) familiar decidir participar desta pesquisa, terá que comparecer ao hospital de forma oportuna para realizar alguns exames para avaliar a sua saúde, caso ainda não tenham sido realizados (exames realizados recentemente não precisarão ser repetidos). Caso o(a) senhor(a) não tenha passado em consulta médica recentemente, terá também uma consulta com um(a) médico(a), na qual ele conversará com o(a) senhor(a) e realizará um exame clínico habitual. Os exames são os seguintes:

Tomografia de coerência óptica: O exame será realizado após o paciente ser admitido no Ambulatório de Oftalmologia, no 6o. Andar, bloco 8, do Prédio dos Ambulatórios. O(a) senhor(a) será sentado em uma cadeira na frente do aparelho, encostando seu queixo e testa no suporte de aquisição de imagens do aparelho. Não será necessário dilatar a pupila. O exame será realizado por um médico, com grande experiência em fazer o exame. A duração completa do exame será de aproximadamente 10 minutos.

Retinografia wide-field e autofluorescência: esses exames serão realizado após o exame anterior, em outro aparelho. O(a) senhor(a) será sentado em uma cadeira na frente do aparelho, encostando seu queixo e testa no suporte de aquisição de imagens. Não será necessário dilatar a pupila. O exame será realizado por um médico, com grande experiência em fazer o exame. A duração completa do exame será de aproximadamente 5 minutos

Exames de laboratório: durante este exame, o seu sangue será coletado utilizando uma seringa com agulha. Depois disso, as amostras de sangue serão analisadas no laboratório e poderão trazer mais informações sobre a sua saúde.

- **Quais são as minhas responsabilidades?**

Se o(a) senhor(a) concordar em participar desta pesquisa, o senhor virá ao hospital para realizar os exames de laboratório (caso ainda não tenha realizado) no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade e Medicina da USP (Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Cerqueira César, São Paulo-SP, CEP 05403-900) e a tomografia de coerência óptica dos olhos, retinografia wide-field e autofluorescência, que serão previamente agendadas no Prédio dos Ambulatórios do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 - Cerqueira César, São Paulo - SP, 05403-000).

Quais são os possíveis riscos de participar neste estudo?

Como descrito anteriormente, o senhor (a) receberá punção venosa, ou seja, pegaremos uma veia do braço. Apesar de muito incomum, são raramente informadas reações com dor local, hematomas, vazamento do líquido infundido para a pele, sendo mais remota ainda infecção e trombose venosa. Vale lembrar que esses efeitos são passageiros e todos os procedimentos e medicamentos usados são realizados rotineiramente em nosso serviço. Durante toda a realização de todos os exames, o senhor (a) estará cercado de profissionais capazes de resolver qualquer tipo de desconforto ou de alergia que o senhor (a) possa apresentar. Os exames oftalmológicos não apresentam nenhum risco.

Quais são os possíveis benefícios de participar neste estudo?

Ao participar da pesquisa, o(a) senhor(a) terá como benefício uma avaliação* mais completa da sua saúde por meio de exames detalhados. Além disso, o(a) senhor(a) estará contribuindo para o entendimento mais completo dos riscos da sua doença e ajudará outros pacientes que tem diabetes a terem um melhor cuidado pelos médicos.

Serei compensado por danos relacionados ao estudo?

Espera-se que a sua participação no estudo não cause qualquer problema de saúde. No entanto, caso venha, eventualmente, a ocorrer algum problema ou caso o(a) senhor(a) venha a sofrer qualquer lesão que possa ser caracterizada como resultante da sua participação neste estudo, o(a) senhor(a) irá receber o devido tratamento médico, sem arcar com quaisquer custos referentes a estas possíveis doenças ou lesões.

O(a) senhor(a) não estará abrindo mão de quaisquer direitos na forma da lei ao assinar o presente termo de consentimento.

O(a) senhor(a) deverá informar quaisquer lesões que ocorram durante o período do estudo à equipe do estudo. Além disso, o(a) senhor(a) também pode entrar em contato com a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq).

Serei pago ou reembolsado para participar deste estudo?

Sua participação será isenta de despesas pessoais relativas à realização dos exames. Também não existirá compensação financeira relacionada à sua participação.

Quem terá acesso aos meus registros médicos? Minhas informações são confidenciais?

Este estudo só pode ser realizado através da coleta e uso das suas informações clínicas. Os registros da sua participação neste estudo serão mantidos sob sigilo e confidencialidade. Serão acessados de forma restrita, apenas por pessoas ligadas ao estudo, que irão transferir suas informações clínicas para formulários eletrônicos (que não possuem informações que possam identificá-lo) e verificar se o estudo está sendo realizado apropriadamente. A confidencialidade e privacidade de todas as informações serão asseguradas. Seu nome não será identificado em nenhum relatório ou publicação do estudo.

Caso esteja de acordo, o seu médico particular será informado de sua participação no estudo. Os resultados do estudo serão divulgados, para fins acadêmicos e científicos, sem a identificação de nenhum dado que revele a identidade dos participantes.

Contato em caso de dúvidas ou emergência

Caso aceite participar deste estudo, será necessário que o(a) senhor(a) e o pesquisador assinem duas vias deste documento, em todas as páginas. Nas primeiras páginas, a assinatura pode ser abreviada (rubrica).

O Investigador Principal deste estudo, médico do estudo, é o **Dr. Carlos Vicente Serrano Júnior**, que pode ser encontrado no seguinte endereço: Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - InCor-HCFMUSP - Avenida Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Bloco 1 – 2º Andar – CEP: 05403-000., telefone: (11)2661-5510, email: cvsserranojr@incor.usp.br.

Em qualquer fase do estudo, o(a) senhor(a) terá acesso ao investigador e sua equipe para comunicar qualquer desconforto, esclarecer dúvidas ou pedir informações adicionais.

Os Comitês de Ética em Pesquisa são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para garantir a proteção dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Se houver alguma dúvida ou necessitar algum esclarecimento adicional sobre seus direitos como participante de pesquisa ou sobre os aspectos éticos do estudo, entre em contato com a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP). Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar, Fone: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Eu, _____
fui informado(a) dos objetivos e da justificativa da pesquisa de forma clara e detalhada. Recebi informações sobre o questionário na qual responderei. Também foi garantido pelo pesquisador sigilo que assegure a minha privacidade dos dados obtidos na pesquisa. Li e compreendi os objetivos do estudo, todos os procedimentos que serão realizados e

em caso de qualquer dúvida, poderei entrar em contato com a equipe do estudo. Estou ciente que ficarei com uma via deste documento.

_____ Nome do participante	
_____ _____/_____/_____	Data:
Assinatura do participante (ou do representante legal)	

_____ Nome da testemunha (se necessário)	
_____ _____/_____/_____	Data:
Assinatura da testemunha (se necessário)	

_____ Nome do pesquisador	
_____ _____/_____/_____	Data:
Assinatura do pesquisador	

8. Referências Bibliográficas

1. Magliano D, Boyko E. International Diabetes Federation Atlas. Vol. 10. 2021.
2. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26 25–32.
3. Ballotari P, Ranieri SC, Luberto F, Caroli S, Greci M, Giorgi Rossi P, et al. Sex differences in cardiovascular mortality in diabetics and nondiabetic subjects: A population-based study (Italy). *Int J Endocrinol.* 2015;2015.
4. Raggi P. Screening for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Controversies and Guidelines. *Can J Diabetes* 2020;44(1):86–92.
5. Sharma H, Lencioni M, Narendran P. Cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2019;8:28–34.
6. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu J V. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2006;368:29–36.
7. Teven S, Affner MH, Eppo S, Ehto L, Apani T, Önnemaa R, et al. Mortality from coronary artery disease from in subjects with and without type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med .* 1998;339:229–34.
8. Khafaji HAH. Atypical presentation of acute and chronic coronary artery disease in diabetics. *World J Cardiol.* 2014;6(8):802.
9. Dr. Neelesh Gupta; Dr. Asim A. Elnour; Dr. Adel Sadeq; Dr. Rajeev Gupta. Diabetes and the heart: coronary artery disease. *e-Journal Cardiol Pract - Vol 22 N° 10 - 27 Apr 2022.* 2022;22.
10. Cosentino F, Chairperson ESC, Grant PJ, Chairperson E, Kingdom U, France VA, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes , pre-diabetes , and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the. *Eur Heart J.* 2020;41:255–323.
11. Knuuti J, Wijns W, Chairperson I, Capodanno D, et al. 2019 ESC

- Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic. *Eur Heart J.* 2020;41:407–77.
12. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35(3):556–64.
 13. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic retinopathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(3):412–8.
 14. Williams R, Colagiuri S. *International Diabetes Federation Atlas 9th Edition.* 2019.
 15. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Brown A, Carter A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1545–602.
 16. Gildea D. The diagnostic value of optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a systematic review. *Int Ophthalmol.* 2019;39(10):2413–33.
 17. Sun JK, Radwan SH, Soliman AZ, Lammer J, Lin MM, Prager SG, et al. Neural retinal disorganization as a robust marker of visual acuity in current and resolved diabetic macular edema. *Diabetes.* 2015;64(7):2560–70.
 18. Jones CD, Greenwood RH, Misra A, Bachmann MO. Incidence and progression of diabetic retinopathy during 17 years of a population-based screening program in England. *Diabetes Care.* 2012;35(3):592–6.
 19. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019.* *Diabetes Care.* 2019;42(January):13–28.
 20. Pham B, Thomas SM, Lillie E, Lee T, Hamid J, Richter T, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(5):1–11.
 21. Ávila Alcaraz Y, Lima Gómez V. Retinopatía que amenaza la visión en pacientes diabéticos no referidos al oftalmólogo *Gaceta Médica de México.* 2013;149:624-9 ARTÍCULO ORIGINAL. *Gac Med Mex.*

- 2013;9(5160):149.
22. Cervantes-Castañeda RA, Menchaca-Díaz R, Alfaro-Trujillo B, Guerrero-Gutiérrez M, Chayet-Berdowsky AS. Prevención deficiente y tratamiento tardío de las complicaciones retinianas de la diabetes en México. *Gac Med Mex*. 2014;150(6):518–26.
 23. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(4):546–53.
 24. Sabanayagam C, Wong T. Diabetic Retinopathy and Cardiovascular Disease. *Front Diabetes*. 2019;27:54–63.
 25. Rangel ÉB, Rodrigues CO, Sá JR De. Micro- and Macrovascular Complications in Diabetes Mellitus: Preclinical and Clinical Studies. *J Diabetes Res*. 2019;2019:1–5.
 26. ROzing MP, Moller A, Aabenhus R, Siersma V, Rasmussen K, Rasmus K. Changes in HbA 1c during the first six years after the diagnosis of Type 2 diabetes mellitus predict long-term microvascular outcomes. *PLoS One*. 2019;1–14.
 27. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35):prospective observational study. *Br Med J*. 2000;321:405–12.
 28. Rosenson RS, Fioretto P, Dodson PM. Does microvascular disease predict macrovascular events in type 2 diabetes? *Atherosclerosis*. 2011;218(1):13–8.
 29. Rask-Madsen C, King GL. Vascular complications of diabetes: Mechanisms of injury and protective factors. *Cell Metab [Internet]*. 2013;17(1):20–33.
 30. Sedding DG, Boyle EC, Demandt JAF, Sluimer JC, Dutzmann J, Haverich A, et al. Vasa vasorum angiogenesis: Key player in the initiation and progression of atherosclerosis and potential target for the treatment of cardiovascular disease. *Front Immunol*. 2018;9(APR).
 31. Gerstein HC, Nair V, Chaube R, Stoute H, Werstuck G. Dysglycemia and the density of the coronary vasa vasorum. *Diabetes Care*.

- 2019;42(5):980–2.
32. Fadini GP, Albiero M, Bonora BM, Avogaro A. Angiogenic Abnormalities in Diabetes Mellitus: Mechanistic and Clinical Aspects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5431–44.
 33. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Retinopathy Predicts Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetic Men and Women. *Diabetes Care.* 2007;30(2):292–9.
 34. Cheung N, Wang JJ, Klein R, Couper DJ, Sharrett AR, Wong TY. Diabetic Retinopathy and the Risk of Coronary Heart Disease. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1742–6.
 35. Mcclintic BR, Mcclintic JI, Bisognano JD, Block RC. The Relationship between Retinal Microvascular Abnormalities and Coronary Heart Disease : A Review. *Am J Med [Internet].* 2010;123(4):374.e1-374.e7.
 36. Tedeschi-reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of Atherosclerotic Changes in Retinal Arteries to the Extent of Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2005;10–2.
 37. Norgaz TN, Obikoglu GH, Ksu HA, Uveli AG, Ksoy SA, Zer OO, et al. Retinopathy Is Related to the Angiographically Detected Severity and Extent of Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Int Heart J.* 2005;46(4):639–46.
 38. Frith E, Loprinzi PD. Retinopathy and Mortality. *Diabetes Journals.* 2018;31(2):184–8.
 39. Barrot J, Real J, Vlachos B, Romero-Aroca P, Simó R, Mauricio D, et al. Diabetic retinopathy as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality in subjects with type 2 diabetes. *Front Med.* 2022;9(August):1–10.
 40. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: Meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care.* 2011;34(5):1238–44.
 41. Bowditch E, Chang A, Mehta H. Developments in Non-Invasive Imaging to Guide Diagnosis and Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy: A Systematic Review. *Int J Transl Med.* 2021;1(3):332–52.

42. Narula J, Chandrashekar Y, Ahmadi A, Abbara S, Berman DS, Blankstein R, et al. SCCT 2021 Expert Consensus Document on Coronary Computed Tomographic Angiography: A Report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2021;15(3):192–217.
43. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology.* 2020;127(1):P66–145.
44. Simó R. State-of-the-Art Research on Diabetic Retinopathy. *J Clin Med.* 2022;11(13):11–3.
45. Talks SJ, Manjunath V, Steel DH, Peto T, Taylor R. New vessels detected on wide-field imaging compared to two-field and seven-field imaging: implications for diabetic retinopathy screening image analysis. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(12): 1606-1609.
46. Yusuf IH, Lotery AJ. Thinking Outside the Circle - The Potential Value of Ultra-Widefield Imaging. *JAMA Ophthalmol* 2022;140(10):955-956.
47. Subramanian et al., E. Machine Learning Styles for Diabetic Retinopathy Detection: A Review and Bibliometric Analysis. *Big Data Cogn.Comput.*2022,6,154.
48. Spaide RF Fugimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurenghi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res.* 2018;64:1-55.
49. Horie S, Ohno-Matsui K. Progress of Imaging in Diabetic Retinopathy - From the Past to the Present. *Diagnostics (Basel).* 2022 Jul 11;12(7):1684.
50. Nanegrungsunk O, Patikulsila D, Sadda SR. Ophthalmic imaging in diabetic retinopathy: A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2022;50(9):1082-1096.
51. Coscas G, Lupidi M, Coscas F. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Maculopathy. In: *Management of Diabetic Retinopathy.* 2017. p. 38–49.
52. Takase N, Nozaki M, Kato AKI, Ozeki H, Ogura Y. Enlargement of Foveal Avascular Zone in Diabetic Eyes evaluated by en face Optical Coherence. *J Retin Vitr Dis.* 2015;35(11):2377–83.

53. Khadamy J, Aghdam KA, Falavarjani KG. An Update on Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmic Vis Res.* 2018;13(4):487–97.
54. Wang M, Garg I, Miller JB. Wide Field Swept Source Optical Coherence Tomography Angiography for the Evaluation of Proliferative Diabetic Retinopathy and Associated Lesions: A Review. *Semin Ophthalmol.* 2021;36(4):162–7.
- 55- Giovanni Staurenghi, MD, Srinivas Sadda, MD, Usha Chakravarthy, FRCOphth, PhD, Richard F. Spaide, MD Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography The INOCT Consensus, for the International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (INOCT) Panel*
56. Serrano-Jr C V, Mattos FR De, Pitta FG, Nomura CH, Lemos J De, Ramires JAF, et al. Association between Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios and Coronary Artery Calcification Score among Asymptomatic Patients: Data from a Cross-Sectional Study. *Mediat Inflamm - Hindawi.* 2019;2019.
57. Rached FH, Rocha VZ, Santos RD, Serrano C V, Caixeta A, Israelita H, et al. Images in CAD. *Coron Artery Dis.* 2017;00(00):2–4.
58. Klüner L V., Oikonomou EK, Antoniades C. Assessing cardiovascular risk by using the fat attenuation index in coronary ct angiography. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2021;3(1).
59. Grunau G, Leipsic J. Coronary computed tomography angiography. *Can Med Assoc J.* 2016;188(2):139.
60. Cho I, Al'aref SJ, Berger A, Ó Hartaigh B, Gransar H, Valenti V, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography findings in asymptomatic individuals: A 6-year follow-up from the prospective multicentre international CONFIRM study. *Eur Heart J.* 2018;39(11):934–41.
61. Rong J, Yu C-Q, Yang P, Chen J. Association of retinopathy with coronary atherosclerosis determined by 64-slice multidetector computed tomography angiography in type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2012;10(2):161–8.

62. Dabrowski et al. Left Main Coronary Artery Disease—Current Management and Future Perspectives September 28, J. Clin. Med. 2022, 11(19), 5745;
63. Valenti V, Hartaigh B, Cho I, Schulman-marcus J, Gransar H, Heo R, et al. Absence of Coronary Artery Calcium Identifies Asymptomatic Diabetic Individuals at Low Near-Term But Not Long-Term Risk of Mortality. Circ Cardiovasc Imaging. 2016;9:1–7.
64. Michele Santos. Escore de cálcio coronariano é um potente marcador para retinopatia diabética. Universidade Estadual d Campinas, Faculdade de Ciências Médicas. 2019.
65. Reinhard H, Hansen PR, Persson F, Tarnow L, Wiinberg N, Kjær A, et al. Elevated NT-proBNP and coronary calcium score in relation to coronary artery disease in asymptomatic type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate. Nephrol Dial Transpl. 2011;133(March):3242–9.
66. Scholten BJ Von, Reinhard H, Hansen TW, Lindhardt M, Petersen CL, Wiinberg N, et al. Additive prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and coronary artery calcification for cardiovascular events and mortality in asymptomatic patients with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2015;14(59):1–10.
67. Rochitte CE, George RT, Chen MY, Arbab-zadeh A, Dewey M, Miller JM, et al. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. Eur Heart J. 2014;15:1120–30.
68. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, Cury R, Earls JP, John GB, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2014;8(5):342–58.
69. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, et al. Prognostic Value of Multidetector Coronary Computed Tomographic Angiography for Prediction of All-Cause Mortality. J Am Coll Cardiol.

- 2007;50(12):1161–70.
70. Agatston AS, Janowitz FWR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of Coronary Artery Calcium Using Ultrafast Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827–32.
 71. Kawasaki S, Misawa H, Tamura Y, Kondo Y, Satoh S, Hasegawa O, et al. Relationship between Coronary Artery Disease and Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med*. 2013;52:2483–7.
 72. Um T, Lee DH, Kang J, Kim EY. The Degree of Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Correlates with the Presence and Severity of Coronary Heart Disease. *Ophtalmology*. 2016;31:1292–9.
 73. Jonas Dahl Andersen , Morten Hasselstrøm Jensen, Peter Vestergaard , Vigga Jensen, Ole Hejlesen, Stine Hangaard. The multidisciplinary team in diagnosing and treatment of patients with diabetes and comorbidities: A scoping review. *J Multimorb Comorb*. 2023 Mar20;13:26335565231165966.doi:10.1177/26335565231165966. eCollection 2023 Jan-Dec.
 74. Jian-Bo Zhou, Xiao-Rong Zhu, Wei Zhao, Lu Yin, Hong-Bing Li, Lu Qi, et al. Prediction of Proliferative Diabetic Retinopathy to Asymptomatic Obstructive Coronary Artery Disease in Chinese Type 2 Diabetes Individuals: An Exploratory Study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019 Sep;17(7):367-373.doi: 10.1089/met.2018.0140. Epub 2019 May 29.
 75. Lisa Cheng, Peter Barlis, Joel Gibson, Deb Colville, Anastasia Hutchinson, Geoff Gleeson Microvascular retinopathy and angiographically-demonstrated coronary artery disease: A cross-sectional, observational study. *PLoS One*. 2, et al. 018 May 8;13(5):e0192350.doi: 10.1371/journal.pone.0192350. eCollection 2018.
 76. Lu Gao, Wei Zhao, Jin-Kui Yang, Ming-Zhao Qin. Proliferative diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes correlates with the presence of atherosclerosis cardiovascular disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2021 Apr 26;13(1):48.doi: 10.1186/s13098-021-00666-z.
 77. Takayuki Ohno, Shinichi Takamoto, Jiro Ando, Toshihiro Morita, Hideo Fujita, Yasunobu Hirata, et al. Diabetic retinopathy and coronary

- implantation of sirolimus-eluting stents. *J Interv Cardiol.* 2007 Apr;20(2):122-31.doi: 10.1111/j.1540-8183.2007.00252.x.
78. Takayuki Ohno , Jiro Ando, Minoru Ono, Toshihiro Morita, Noboru Motomura, Yasunobu Hirata, et al. The beneficial effect of coronary-artery-bypass surgery on survival in patients with diabetic retinopathy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 Dec;30(6):881-6.doi: 10.1016/j.ejcts.2006.09.021. Epub 2006 Oct 18.
79. Takayuki Ohno , Shinichi Takamoto, Noboru Motomura. Diabetic retinopathy and coronary artery disease from the cardiac surgeon's perspective. *Ann Thorac Surg.* 2008 Feb;85(2):681-9.doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.07.066.
80. G Targher 1, L Bertolini, L Zenari, G Lippi, I Pichiri, G Zoppini.et al. Diabetic retinopathy is associated with an increased incidence of cardiovascular events in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2008 Jan;25(1):45-50.doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02327.x.
81. Rafael Simó, Jordi Bañeras, Cristina Hernández, José Rodríguez-Palomares, Filipa Valente , Laura Gutierrez. Diabetic retinopathy as an independent predictor of subclinical cardiovascular disease: baseline results of the PRECISED study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019 Dec 29;7(1):e000845.doi: 10.1136/bmjdr-2019-000845. eCollection 2019.
82. Alexander C Razavi, Nathan Wong, Matthew Budoff , Lydia A Bazzano, Tanika N Kelly, Jiang He,et al. Predicting Long-Term Absence of Coronary Artery Calcium in Metabolic Syndrome and Diabetes: The MESA Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021 Jan;14(1):219-229.doi: 10.1016/j.jcmg.2020.06.047. Epub 2020 Oct 28.
83. Franz Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, Fernando Alfonso, Adrian P Banning, Umberto Benedetto.et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Kardiol Pol.* 2018;76(12):1585-1664.doi: 10.5603/KP.2018.0228.
84. ETDRSL. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs: an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991 May;98(5 Suppl):786-806.

85. Marcus DM, Silva PS, Liu D, Aiello LP, Antoszyk A et al. Association of Predominantly Peripheral Lesions on Ultra-Widefield Imaging and the Risk of Diabetic Retinopathy Worsening Over Time. DRCR Retina Network. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140(10):946-954.
86. Silva PS, Marcus DM, Liu D, Aiello LP, Antoszyk A et al. Association of Ultra-Widefield Fluorescein Angiography-Identified Retinal Nonperfusion and the Risk of Diabetic Retinopathy Worsening Over Time. DRCR Retina Network. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140(10):936-945.
87. Paolo Carpineto, Rodolfo Mastropasqua, Giorgio Marchini, Lisa Toto, Marta Di Nicola, Luca Di Antonio. Reproducibility and repeatability of foveal avascular zone measurements in healthy subjects by optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*;2016 May;100(5):671-6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307330. Epub 2015 Sep 16.
88. Kwan CC, Fawzi AA. Imaging and Biomarkers in Diabetic Macular Edema and Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep.* 2019;19(10):95.
89. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102(1):7-16.
90. Vujosevic S, Aldington SJ, Silva P, Hernández C, Scanlon P et al. Screening for Diabetic Retinopathy: New Perspectives and Challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(4):337-47
91. Jing Xie , M Kamran Ikram, Mary Frances Cotch, Barbara Klein, Rohit Varma , Jonathan E Shaw .et al. Association of Diabetic Macular Edema and Proliferative Diabetic Retinopathy With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.*2017 Jun 1;135(6):586-593.
92. Ahmed Shawky Shereef, Nader T. Kandeel. The Relation between Retinopathy Grade and Coronary Artery Disease in Acute Coronary Syndrome Diabetics. Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Zagazig University, Zagazig, Egypt. <http://www.joicc.org> on Monday, September 19, 2022, IP: 128.0.72.9]
93. Muhammad Saleem, Muhammad Mohsin, Hamdan Waqas. Severity of Coronary Artery Disease in Patients with or without Diabetic Retinopathy.

- Rawalpindi Institute of Cardiology, Rawalpindi. *Journal of Rawalpindi Medical College (JRMC)*; 2017;21(4): 325-329
94. Peter D Reaven , Nicholas Emanuele, Thomas Moritz, Ronald Klein, Mathew Davis, Kathy Glander. et al. Proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes is related to coronary artery calcium in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Care*. 2008 May;31(5):952-7.doi: 10.2337/dc07-1926. Epub 2008 Mar 3.
95. Ian Pearce, Rafael Simó, Monica Lövestam-Adrian, David T Wong, Marc Evans et al. Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: Implications for care. A systematic review. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Mar;21(3):467-478.doi: 10.1111/dom.13550. Epub 2018 Oct 29.
96. Hans-Peter Hammes , Reinhard Welp , Hans-Peter Kempe , Christian Wagner , Erhard Siegel , Reinhard W Holl. et al. Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes-Results from the German/Austrian DPV Database. *PLoS One*. 2015 Jul 15;10(7):e0132492.doi: 10.1371/journal.pone.0132492. eCollection 2015.
97. José A Gimeno-Orna, Eduardo Faure-Nogueras, Francisco J Castro-Alonso, Beatriz Boned-Juliani. Ability of retinopathy to predict cardiovascular. *Am J Cardiol*. 2009 May 15;103(10):1364-7.doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.345. Epub 2009 Apr 1.
98. Alicja Regina Rudnicka , Roshan Welikala , Sarah Barman , Paul J Foster , Robert Luben , Shabina Hayat. et al. Artificial intelligence-enabled retinal vasculometry for prediction of circulatory mortality, myocardial infarction and stroke. *Br J Ophthalmol*. 2022 Dec;106(12):1722-1729.doi: 10.1136/bjo-2022-321842. Epub 2022 Oct 4.
99. Kang EY, Yeung L, Lee YL, Wu CH, Peng SY, Chen YP, Gao QZ, Lin C, Kuo CF, Lai CC. A Multimodal Imaging-Based Deep Learning Model for Detecting Treatment-Requiring Retinal Vascular Diseases: Model Development and Validation Study. *JMIR Med Inform*. 2021 May 31;9(5):e28868. doi: 10.2196/28868. PMID: 34057419; PMCID: PMC8204240.

100. Luis Filipe Nakayama, Lucas Zago Ribeiro , Mariana Batista Gonçalves , Daniel A Ferraz , Helen Nazareth Veloso Dos Santos , Fernando Korn Malerbi.et al. Diabetic retinopathy classification for supervised machine learning algorithms. *Int J Retina Vitreous*. 2022 Jan 3;8(1):1.doi: 10.1186/s40942-021-00352-2.
101. Lee M Jampol, Ramin Tadayoni, Michael Ip . Need for a New Classification of Diabetic Retinopathy. *Retina*. 2021 Mar 1;41(3):459-460.doi: 10.1097/IAE.0000000000003070.
102. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 1998 Jul;116(7):874-86.doi: 10.1001/archopht.116.7.874.

Apêndices

Apêndice1– Comprovante de Submissão na Revista *BMJ Open Diabetes Research & Care*

ScholarOne Manuscripts™

[André Campos](#)[Instructions & Forms](#)[Help](#)[Log Out](#)**BMJ Open Diabetes Research & Care**[# Home](#)[/ Author](#)[□ Review](#)[Author Dashboard](#) / [Submission Confirmation](#)

Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

Submitted to BMJ Open Diabetes Research & Care

Manuscript ID bmjdro-2023-003840

Title Association between obstructive coronary disease and diabetic retinopathy: cross-sectional study of coronary angiotomography and multimodal retinal imaging

Authors Campos, Andre
Lima, Eduardo
Jacobsen, Peter Karl
Amouid, Louis
Lottenberg, Smaio
Mala, Renata
Condi, Livia
Minetti, Tomas
Rissoli, Pedro
Pimentel, Sergio
Moralo, Andrea
Dantas-Jr, Roberto
Nomura, Cesar
Serrano-Jr, Carlos

Date Submitted 13-Oct-2023

[Author Dashboard >](#)

Apêndice 2– Aceite no congresso *American Heart Association Scientific Sessions 2023*

AHA Scientific Sessions 2023

Abstract Acceptance Notification:

Abstract #11425 - Action Needed



Entrada



AHAScientificSessions 8 de ago.



para mim ▾

Dear Andre Campos:

Congratulations, your abstract #11425: Association Between Obstructive Coronary Disease and Diabetic Retinopathy: A Cross-Sectional Study of Coronary Angiotomography and Digital Retinal Images has been accepted to the American Heart Association's annual Scientific Sessions 2023, which will take place in Philadelphia, PA on November 11-13, with Pre-Sessions Symposia & Early Career Day on November 10. AHA Scientific Sessions is the preeminent conference of its kind featuring top global leaders in cardiovascular and brain health. **Please note, travel to Philadelphia, PA is required for your participation.**

Please click the link below to access important information regarding this acceptance and to confirm or decline participation.

<https://www.abstractsonline.com/notify/notifyIntro.asp?Mkey=c8952147-d915-4e91-b336-d609a96ad33f&NKey=938E4E7A-1783-4CC0-B27F-42C8C99F5584>

(If you have difficulty opening this link, please copy and paste it into your browser.)

If you have any questions, please contact AHAScientificAbstracts@heart.org.

Apêndice 3– Certificado de apresentação como tema livre oral no Congresso Brasileiro de Oftalmologia 2023



Certificamos que o Trabalho Científico intitulado

"ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA OBSTRUTIVA E RETINOPATIA DIABÉTICA: UM ESTUDO TRANSVERSAL DE ANGIOTOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DAS ARTERIAS CORONÁRIAS E IMAGENS RETINIANAS DIGITAIS"

de autoria de "RENATA MARTINS MAIA, ANDRÉ Chateaubriand CAMPOS, Sérgio Gianotti Pimentel, Pedro Luis Rissoli, Livia da Silva Conci, Andrea Alves Morato, Carlos Vicente Serrano Jr, Eduardo Gomes Lima, Tomás Minelli" foi exposto no 67º Congresso Brasileiro de Oftalmologia, realizado de 23 a 26 de agosto de 2023, no Centro de Eventos do Ceará.

Fortaleza, 26 de agosto de 2023.

Para verificar a autenticidade deste certificado acesse <https://validacertificados.lweventos.com.br> e use o código: 0348M05a1

Dr. Cristiano Caixeta Umbelino
Conselho Brasileiro de Oftalmologia
Presidente

Dr. Abrahão da Rocha Lucena
67º Congresso Brasileiro de Oftalmologia
Presidente

Dr. Newton Andrade Jr.
67º Congresso Brasileiro de Oftalmologia
Presidente

Dr. Milton Ruiz Alves
67º Congresso Brasileiro de Oftalmologia
Presidente



CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA

CERTIFICADO

Apêndice 4– Certificado de apresentação como tema livre – pôster no 43º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

