

**UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**JACQUELINE COBLENTZ**

**COMPARAÇÃO DA MIDRÍASE OBTIDA EM PACIENTES DIABÉTICOS  
TIPO 2 E NÃO-DIABÉTICOS**

**NITERÓI, RJ - BRASIL**

**2010**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**JACQUELINE COBLENTZ**

**COMPARAÇÃO DA MIDRÍASE OBTIDA EM PACIENTES DIABÉTICOS  
TIPO 2 E NÃO-DIABÉTICOS**

**Dissertação apresentada ao curso de  
Pós-Graduação em Ciências Médicas  
da Universidade Federal Fluminense,  
como requisito para obtenção do  
Grau de Mestre.**

**Orientador: Prof. Dr. RAUL NUNES GALVARRO VIANNA**

**NITERÓI, RJ - BRASIL**

**2010**

**JACQUELINE COBLENTZ**

**COMPARAÇÃO DA MIDRÍASE OBTIDA EM PACIENTES DIABÉTICOS  
TIPO 2 E NÃO-DIABÉTICOS**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense, como requisito para obtenção do Grau de Mestre.

**BANCA EXAMINADORA**

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

Ao meu filho Gabriel, razão da minha vida.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha mãe Regina, meu alicerce, maior incentivadora, sempre acompanhando cada segundo da minha trajetória e me ajudando em tudo. Obrigada por torcer sempre pela minha felicidade. Sem você eu não teria chegado até aqui.

Ao meu pai François, que desde pequena me incentivou nos estudos e não mediu forças para que eu me tornasse médica.

Ao meu marido Rafael, pelo amor, carinho, companheirismo e compreensão. Obrigada por todos os momentos inesquecíveis que já vivemos.

À minha irmã Monique, minha melhor amiga, sempre presente na minha vida como peça fundamental. Obrigada por participar ativamente de todos os meus projetos e se empenhar por mim.

Ao meu irmão Alexandre, por sua lealdade, por sua prontidão em me ajudar, por ser o meu exemplo de serenidade.

À minha avó Regina, que com sua fé contagiante, sempre me estimulou a nunca desistir e correr atrás dos meus sonhos.

Ao meu tio Carlinhos, meu eterno primeiro paciente, que nunca duvidou da minha capacidade.

Ao Professor Mário Motta, meu maior exemplo na carreira que escolhi, por quem tenho a mais sincera e profunda admiração. Obrigada por seus ensinamentos valiosos. Obrigada por tudo.

Ao Professor Raul Nunes Galvarro Vianna, pela oportunidade de realizar o meu sonho de seguir na vida acadêmica.

Ao Professor Roberto de Andrade Medronho, pela grande e essencial ajuda com a análise estatística dos dados.

À Professora Maria Lucia Elias Pires, não somente por me estimular nas pesquisas com pacientes diabéticos, mas principalmente pelos conhecimentos de endocrinologia compartilhados.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste projeto.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar e comparar a midríase obtida com fenilefrina 10% associada à tropicamida 1%, em pacientes diabéticos tipo 2 e não-diabéticos. **Métodos:** Um total de 60 pacientes (120 olhos), agendados para exame de fundoscopia, tiveram suas pupilas dilatadas com fenilefrina 10% e tropicamida 1% (grupo 0, n=30 diabéticos tipo 2, 60 olhos e grupo 1, n=30 não-diabéticos, 60 olhos). Em cada olho foi instilada apenas uma gota de cada colírio. Em ambos os grupos, o diâmetro pupilar foi medido entre 40 e 60 minutos após a instilação dos colírios. **Resultados:** A idade média no grupo diabético foi de 62,27 anos (DP = 8,61 anos), e no grupo não-diabético foi de 56,57 anos (DP = 17,28 anos). Não houve diferença significativa entre os dois grupos ( $p = 0,18$ ). Considerando apenas os olhos direitos, o diâmetro pupilar médio foi de 8,47 mm no grupo diabético (DP = 0,86 mm) e de 8,77 mm (DP = 0,86 mm) no grupo não-diabético. Não houve diferença significativa entre os dois grupos ( $p = 0,15$ ). Considerando apenas os olhos esquerdos, o diâmetro pupilar médio foi de 8,53 mm no grupo diabético (DP = 0,94 mm) e 8,77 mm (DP = 0,86 mm) no grupo não-diabético. Não houve diferença significativa entre os dois grupos ( $p = 0,32$ ). **Conclusão:** Quando a combinação de fenilefrina 10% e tropicamida 1% é utilizada, pacientes diabéticos do tipo 2 podem obter midríase tão satisfatória quanto pacientes não-diabéticos, permitindo avaliação adequada do fundo de olho e/ou tratamento de retinopatia.

**Palavras-chave:** Diabetes mellitus, retinopatia diabética, agentes midriáticos, diâmetro pupilar.



## ABSTRACT

**Aim:** Evaluate and compare obtained mydriasis with phenylephrine 10% associated with tropicamide 1%, in type 2 diabetics and non-diabetic patients. **Methods:** A total of 60 patients (120 eyes) scheduled for fundoscopy were dilated with phenylephrine 10% and tropicamide 1% (group 0, n=30 type 2 diabetic patients, 60 eyes and group 1, n=30 non-diabetic patients, 60 eyes). Only one drop per eye of each drug was administered. In both groups, pupil diameter was measured after 40 minutes of eyedrops instillation. **Results:** Mean age for the diabetic group was 62.27 years (SD = 8.61 years) and for the non-diabetic group was 56.57 years (SD = 17.28 years). There was no significant difference between both groups. ( $p = 0.18$ ). Considering right eyes, mean pupil diameter was 8.47 mm in the diabetic group (SD = 0.86 mm) and 8.77 mm (SD = 0.86 mm) in the non-diabetic group. There was no significant difference between both groups ( $p = 0.15$ ). Considering left eyes, mean pupil diameter was 8.53 mm in the diabetic group (SD = 0.94 mm) and 8.77 mm (SD = 0.86 mm) in the non-diabetic group. There was no significant difference between the two groups ( $p = 0.32$ ). **Conclusion:** When the combination of phenylephrine 10% and tropicamide 1% is used, type 2 diabetic patients can achieve mydriasis as satisfactory as non-diabetic patients, allowing adequate fundus examination and/or retinopathy treatment.

**Key words:** Diabetes mellitus. diabetic retinopathy. mydriatic drugs. pupil diameter.

## SUMÁRIO

	<b>PÁGINA</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	<b>10</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>11</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS</b> .....	<b>12</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
1.1 DIABETES MELLITUS .....	<b>15</b>
1.2 RETINOPATIA DIABÉTICA .....	<b>17</b>
1.2.1 <u>Edema macular diabético</u> .....	<b>18</b>
1.2.2 <u>Retinopatia diabética proliferativa</u> .....	<b>19</b>
1.2.3 <u>Angiografia fluoresceínica</u> .....	<b>20</b>
1.3 IMPORTÂNCIA DA OFTALMOSCOPIA NO PACIENTE DIABÉTICO .....	<b>21</b>
1.4 ANATOMIA DOS MÚSCULOS DA ÍRIS .....	<b>22</b>
1.5 AGENTES MIDRIÁTICOS .....	<b>24</b>
<b>2. OBJETIVO</b> .....	<b>28</b>
<b>3. MÉTODOS</b> .....	<b>30</b>
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>33</b>
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	<b>37</b>
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	<b>43</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>45</b>
<b>8. APÊNDICES</b> .....	<b>50</b>
<b>9. ARTIGO FINAL</b> .....	<b>54</b>

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Classificação da retinopatia diabética

Tabela 2 – Classificação do edema macular diabético

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Inervação da íris

Figura 2 – Box-plot mostrando média do diâmetro pupilar (em mm) em pacientes diabéticos e não-diabéticos, considerando olhos direitos.

Figura 3 – Box-plot mostrando média do diâmetro pupilar (em mm) em pacientes diabéticos e não-diabéticos, considerando olhos direitos.

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

% – por cento

® – marca registrada

µL – microlitros

µm – micrômetros

ADA – *American Diabetes Association*

AF – angiografia fluoresceínica

AMIR – anormalidade microvascular intraretiniana

AMIRs – anormalidades microvasculares intraretinianas

d.C. – depois de Cristo

dL – decilitros

DM – diabetes mellitus

DP – desvio padrão

EMD – edema macular diabético

ETDRS – *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

HUGG – Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

mg – miligramas

mm – milímetros

OMS – Organização Mundial da Saúde

RD – retinopatia diabética

RDP – retinopatia diabética proliferativa

SD – *Standard deviation*

UNIRIO – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

## *Introdução*

---

## 1. INTRODUÇÃO:

A primeira descrição do diabetes foi feita pelo médico romano Aretaeus, em 70 d.C., e traduzida para o inglês em 1856 por Francis Adams (Aretaeus apud Francis Adams, 1856).

A palavra diabetes deriva do grego e significa “passar através”, pelo fato da produção excessiva de urina, um dos sintomas mais típicos da doença, se assemelhar à drenagem de água através de um sifão. O termo *mellitus* foi adicionado mais tarde por Cullen, por volta do ano 1700, e deriva do latim, significando “o doce mel” (Arduino, 1980).

Em 1859, o médico e fisiologista Claude Bernard demonstrou o aumento na quantidade de glicose no sangue dos diabéticos e reconheceu a hiperglicemia como um sinal cardinal da doença (Fauci et al., 1998).

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) estimam que a prevalência do diabetes, em todas as idades, passará de 2,8% em 2000 para 4,4% em 2030, com aumento no número de diabéticos de 171 milhões, em 2000, para 366 milhões em 2030 (Wild et al., 2004).

No Brasil, estima-se que 11% da população com idade igual ou superior a 40 anos apresente diagnóstico de diabetes, o que representa cerca de 5 milhões e meio de portadores da doença (população estimada IBGE 2005) (Ministério da Saúde, 2006).

A Universidade de São Paulo realizou estudo com cerca de 21 mil pessoas entre 30 e 69 anos de idade, e encontrou uma taxa de 7,6% de diabéticos, com prevalência semelhante entre homens e mulheres (Malerbi et al., 1992).

## 1.1 Diabetes Mellitus

Diabetes *mellitus* (DM) é um distúrbio metabólico complexo, caracterizado pela deficiente secreção de insulina pelas células beta do pâncreas e/ou resistência periférica à insulina, levando ao acúmulo de glicose no organismo. Como consequência à hiperglicemia, ocorrem glicosúria, poliúria, polifagia e polidipsia (Vilar, 2001; Arduino, 1980).

O DM pode ser insulino-dependente (tipo 1) ou não insulino-dependente (tipo 2). O tipo 2 corresponde a aproximadamente 85% dos casos e surge geralmente após os 40 anos (Vilar, 2001; Larsen et al., 1998).

A glicemia plasmática de jejum é o teste de eleição para diagnóstico de DM em adultos. Há três formas de diagnosticar diabetes, sendo que os critérios considerados pela Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, 2010) são:

- hemoglobina glicada (A1C) maior ou igual a 6,5%, ou
- duas glicemias plasmáticas de jejum maiores ou iguais a 126 mg/dL, ou
- uma glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL em paciente com sintomas de hiperglicemia, associada a uma glicose plasmática casual de 200 mg/dL ou maior, ou
- teste oral de tolerância à glicose maior ou igual a 200 mg/dL 2 horas após ingestão da carga oral de glicose.

Como alguns diabéticos do tipo 2 são assintomáticos, o diagnóstico geralmente é feito de forma tardia. Por esta razão, não raramente as complicações do DM já estão presentes no momento da detecção da hiperglicemia (Vilar, 2001).

As complicações do diabetes podem ser microvasculares ou macrovasculares. As complicações microvasculares incluem nefropatia, neuropatia e retinopatia. Aterosclerose e suas sequelas, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e gangrena, são consideradas complicações macrovasculares (Larsen et al., 1998).

A neuropatia diabética pode ser periférica ou autonômica. As manifestações da neuropatia periférica podem ser sensitivas, como parestesias, ou neuromusculares, como ausência de reflexos tendinosos ou



paralisa dos músculos extraoculares. A neuropatia do sistema nervoso autônomo pode causar alterações pupilares, hipotensão ortostática e comprometimento dos tratos gastrointestinal e genitourinário (Fauci et al., 1998). As alterações microvasculares observadas nos nervos dos diabéticos sugerem que as lesões da neuropatia possam ser devidas à isquemia (Cotran et al., 1996).

## 1.2 Retinopatia diabética

A retinopatia diabética (RD) é a principal causa de cegueira irreversível em pessoas com idades entre 20 e 74 anos nos Estados Unidos, sendo que cerca de 12% dos novos casos de cegueira legal são atribuídos à RD (Klein et al., 2000).

A OMS estimou em 1997 que, após 15 anos de doença, 2% dos indivíduos acometidos pelo diabetes estarão cegos e 10% terão deficiência visual grave. Além disso, avaliou que, no mesmo período de doença, 30 a 45% terão algum grau de retinopatia (Khatib, 2006).

No Brasil, não há estudos que demonstrem a prevalência nacional da RD. Trabalhos realizados em diferentes regiões do país referem prevalência da RD variando de 24% a 39%, sendo sua maior frequência em pacientes residentes em regiões não-metropolitanas (Ramos et al., 1999; Foss et al., 1989; Escarião et al., 2008).

A relação entre a incidência da retinopatia e a duração do diabetes é importante. As alterações retinianas raramente são vistas na doença com menos de três anos de existência, e parecem estar associadas à hiperglicemia de forma crônica (Klein et al., 1992; Duke-Elder, 1975).

O primeiro relato de lesões retinianas foi feito por Jaeger, em 1855 (Jaeger apud McMillan, 1975). Em 1943, Ballantyne e Lowenstein mostraram a importância dos microaneurismas como lesões iniciais da RD (Ballantyne, 1939; Lowenstein, 1943).

Os microaneurismas surgem devido à perda dos pericitos intramurais, provavelmente em áreas de enfraquecimento na parede capilar. Consistem em dilatações saculares focais da parede vascular e aparecem à fundoscopia como pequenos pontos vermelhos (Scheie et al., 1977).

Nas fases iniciais da RD, o aumento ou diminuição no número de microaneurismas funciona como indicativo de progressão ou regressão da retinopatia (Kohner et al., 1986).

O aumento da permeabilidade na barreira hematorretiniana interna seria devido a alterações nos pericitos, nos mecanismos de transporte e junções intercelulares das células endoteliais. Na barreira hematorretiniana externa, haveria aumento da permeabilidade das membranas celulares do epitélio

pigmentado da retina, sem lesão morfológica detectável, especialmente nos complexos juncionais (Correa et al., 2005).

O espessamento da membrana basal é outra alteração estrutural da microcirculação na RD. Foi demonstrado que condições de hiperglicemia podem aumentar a expressão de componentes da membrana basal, como fibronectina, colágeno do tipo IV e laminina, o que levaria ao seu espessamento e aumento na permeabilidade vascular retiniana (Cherian et al., 2009; Oshitari et al., 2006).

Outra complicação da RD é a oclusão vascular, que foi primeiramente evidenciada por Ashton em 1950 (Ashton, 1950). Caso ocorra oclusão nas arteríolas pré-capilares, os achados no fundo de olho serão manchas algodinosas, hemorragias em borrão e veias com áreas de constrição localizada (Ryan, 1989).

As anormalidades microvasculares intrarretinianas (AMIRs) consistem em capilares dilatados que parecem funcionar como canais colaterais. Como ocorrem no leito capilar parcialmente ocluído, as AMIRs são clinicamente significantes como um dos sinais fundoscópicos de isquemia retiniana. Pode ser difícil diferenciar AMIR de neovascularização retiniana superficial pela oftalmoscopia, porém à angiografia fluoresceínica, o corante não vaza a partir das AMIRs, mas vaza profusamente a partir dos neovasos (Cogan et al., 1963; Yannof et al., 2004).

A atual classificação da RD (tabela 1) foi proposta durante o Congresso Mundial de Oftalmologia, na Austrália, em 2002, e baseia-se em achados fundoscópicos, em estágios crescentes de gravidade, conforme o risco de progressão para as formas proliferativas (International Congress of Ophthalmology, 2002).

Acredita-se que exista relação direta entre taxas elevadas de glicemia e a incidência de edema macular diabético (EMD) (Klein et al., 1984).

### 1.2.1 Edema macular diabético

O EMD é a causa mais frequente de perda visual em pacientes com RD não-proliferativa, e decorre de alteração na barreira hematorretiniana interna. Com isso, há passagem de líquido intercelular e componentes do plasma para

a retina adjacente. O vazamento pode ocorrer a partir de microaneurismas, AMIRs e capilares retinianos (Klein et al., 1984).

Clinicamente, o EMD é detectado através da biomicroscopia de fundo, à lâmpada de fenda, com o auxílio de lente de contato macular ou lente de 60, 78 ou 90 dioptrias (Yannof et al., 2004).

Considera-se edema macular clinicamente significativo (tabela 2) a presença de edema retiniano que ocorre à distância de até 500  $\mu\text{m}$  da fóvea; edema retiniano que ocorre a mais de 500  $\mu\text{m}$  da fóvea, porém com exsudatos duros em até 500  $\mu\text{m}$  da fóvea; edema retiniano com área de 1500  $\mu\text{m}$  ou mais, com qualquer parte localizada à distância de até 1500  $\mu\text{m}$  da fóvea (ETDRS, 1991).

O tratamento de escolha nos casos de edema de mácula é a fotocoagulação com laser, com o objetivo de minimizar a perda visual ou obter melhora da visão (Ryan, 1989).

O ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) mostrou que pacientes tratados precocemente com laser estão sob menor risco de progressão da RD, menor necessidade de vitrectomia, e menor risco de desenvolver perda visual grave (ETDRS, 1985).

### 1.2.2 Retinopatia diabética proliferativa

A retinopatia diabética proliferativa (RDP) se caracteriza pela presença de neovasos e/ou tecido fibroso que se estendem da superfície interna da retina ou nervo óptico em direção à cavidade vítrea (Ryan, 1989). Os neovasos na RDP podem progredir, levando a hemorragia vítrea, e em fase mais tardia, pode haver complicações devido à contração cicatricial do tecido conectivo que acompanha os vasos, com conseqüente descolamento tracional de retina (Michaelson, 1980).

Estima-se que em olhos com RDP não tratada a taxa de evolução para cegueira seja de aproximadamente 50% em 5 anos, e que cerca de 80% dos diabéticos com mais de 25 anos de doença apresentarão algum sinal de RD (Beetham, 1963; Caird et al., 1968).

A RDP pode cursar com rubeose da íris. A rubeose consiste em neovascularização iriana, com vasos finos, tortuosos e anastomosados,

formando uma trama vascular na superfície e no estroma da íris (Newell, 1992).

A fotocoagulação retiniana é indicada nos casos de RDP, para proteção contra o surgimento de rubeose ou tratamento da rubeose já instalada (Jacobson et al., 1979).

### 1.2.3 Angiografia fluoresceínica

O exame de angiografia fluoresceínica (AF) consiste em fotografar o fundo de olho de maneira seriada, através do retinógrafo. O exame deve ser realizado sob midríase, após injeção intravenosa do corante de fluoresceína sódica (Vilela, 2005). A angiografia fluoresceínica é considerada o melhor exame para evidenciar a vasculatura retiniana e mostrar áreas de vazamento (Yannof et al., 2004).

A AF mostra alterações que podem não ser vistas à oftalmoscopia. O tamanho dos microaneurismas pode variar entre 12 a 100  $\mu\text{m}$ , sendo oftalmoscopicamente visíveis acima de 30  $\mu\text{m}$ . À angiografia, porém, os microaneurismas aparecem em maior número, já que a presença do corante permite registrar dimensões menores que 30  $\mu\text{m}$  (Vilela, 2005).

### 1.3 Importância da oftalmoscopia no paciente diabético

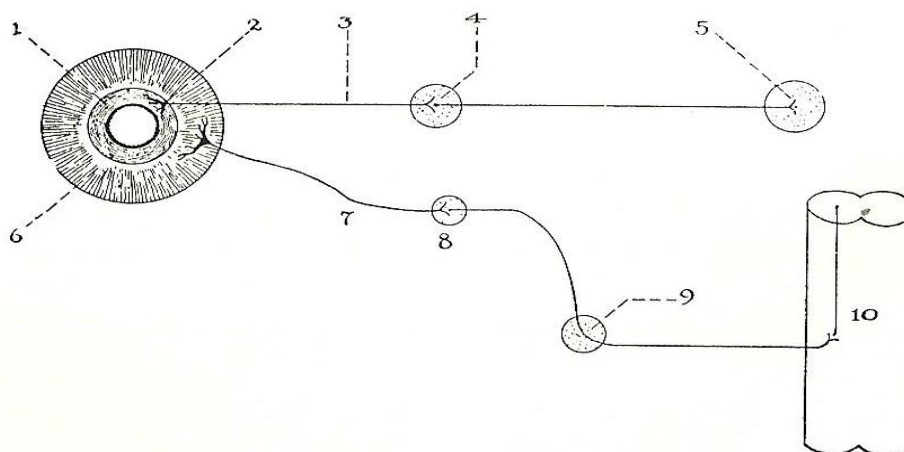
As alterações fundoscópicas decorrentes do diabetes, especialmente os microaneurismas, podem frequentemente passar despercebidas, principalmente quando as pupilas não são dilatadas para avaliação do fundo de olho (Duke-Elder, 1975).

O sucesso em determinar os estágios iniciais da retinopatia é um bom exemplo de como a oftalmoscopia promove a oportunidade de realizar “biópsia”, que pode ser repetida quantas vezes se desejar – oportunidade que não está presente em nenhum outro órgão a não ser o olho (Michaelson, 1980).

A oftalmoscopia para avaliação da retinopatia diabética deve ser realizada preferencialmente sob midríase. Define-se midríase medicamentosa como o diâmetro pupilar de 6 mm ou mais, combinado à incapacidade da pupila se contrair ao estímulo luminoso, após instilação local de drogas que paralisam o músculo esfíncter da pupila (Newell, 1992).

#### 1.4 Anatomia dos músculos da íris

O músculo esfíncter da pupila é formado por fibras de músculo liso intimamente ligadas, com arranjo em forma de círculo, e deriva do neuroectoderma. Localiza-se no estroma posterior da íris, próximo à margem pupilar, anteriormente ao epitélio pigmentado da íris. Suas fibras são inervadas por nervos parassimpáticos, oriundos do núcleo de Edinger-Westphal com sinapse no gânglio ciliar (Figura 1) (Yanoff et al., 2004; Newell, 1992; Basic and Clinical Science Course, 2005).



**Figura 1 – Inervação da íris. 1- músculo esfíncter, 2- junção mioneural do nervo oculomotor, 3- fibra do nervo oculomotor, 4- gânglio ciliar, 5- núcleo do nervo oculomotor e núcleo de Edinger-Westphal, 6- músculo dilatador, 7- suprimento nervoso simpático, 8- gânglio cervical superior, 9- gânglio simpático torácico, 10- cordão espinhal (de Scheie et al., 1977)**

O músculo dilatador da pupila também se origina do neuroectoderma, e consiste em músculo com fibras radiais mal definidas, localizado entre o estroma posterior e o epitélio pigmentado da íris. Estende-se do limite externo do músculo esfíncter até a raiz da íris (Newell, 1992; Basic and Clinical Science Course, 2005).

O tônus pupilar é mantido primariamente pelo esfíncter da pupila, uma vez que o músculo dilatador da pupila é estruturalmente mais fraco (Scheie et al., 1977).

O tamanho da pupila varia de acordo com a idade. Ao nascimento, as

pupilas são pequenas e atingem seu maior tamanho durante a infância e fase adulta precoce, para então diminuir com o passar dos anos (Scheie et al., 1977).



## 1.5 Agentes midriáticos

Para obter dilatação pupilar adequada, faz-se necessária a instilação de colírios midriáticos de forma correta. O paciente é orientado a olhar para cima, e a pele da pálpebra inferior é afastada do globo, de modo a criar um espaço entre a pálpebra e o globo ocular. O colírio, então, é instilado sem que o frasco toque as pálpebras. O paciente é orientado a olhar para baixo e fechar os olhos sem apertar. O fundo de saco só consegue reter uma única gota, sendo que o excesso extravasa (Newell, 1992; Mauger et al., 1996).

Antes da absorção da medicação, ocorre a mistura da droga à lágrima no fundo de saco, resultando em diluição desconhecida (Mauger et al., 1996). O lacrimejamento reflexo provocado pela ardência do colírio gera maior taxa de perda da substância, sendo que cada piscada elimina 2  $\mu$ L de fluido do fundo de saco (Maurice et al., 1984).

Quando uma gota de colírio é instilada, apenas 20% do volume da gota fica retido na superfície ocular, sendo que cerca de 10% do volume aplicado alcança as estruturas internas do olho (Schoenwald, 1993).

Para chegar à câmara anterior, a substância tópica deve ser lipossolúvel para penetrar o epitélio corneano intacto, e hidrossolúvel para atravessar o estroma da córnea. Se o epitélio corneano estiver ausente ou danificado, compostos hidrossolúveis alcançam a câmara anterior mais facilmente. O uso prévio de anestésico tópico ou remoção mecânica do epitélio da córnea promovem maior e mais rápida penetração dos colírios nas estruturas intraoculares (Newell, 1992; Schoenwald, 1985).

Quando mais de um colírio precisa ser utilizado, recomenda-se a aplicação de cada gota com intervalo de cerca de cinco minutos. Se um colírio é instilado logo após o outro, ocorre uma lavagem substancial, com diminuição do efeito da primeira substância instilada. Após cinco minutos, esse fenômeno praticamente não acontece (Mauger et al., 1996).

Pode haver, em alguns casos, distribuição sistêmica após a instilação dos colírios. A substância pode alcançar a circulação sistêmica tanto através da vasculatura do olho e órbita, como pela passagem através do sistema nasolacrimal para ser absorvida pelo trato gastrointestinal (Scheie et al., 1977).

Alguns autores, por esse motivo, recomendam a compressão do canto

medial do olho para minimizar a passagem da substância em direção à nasofaringe, com o objetivo de reduzir a incidência de efeitos sistêmicos indesejados (Basic and Clinical Science Course, 2005). Entretanto, outros não acreditam que haja absorção significativa através do sistema nasolacrimal (Havener, 1970).

A maximização do efeito dos colírios pode ser conseguida com a manutenção das pálpebras fechadas por alguns segundos. Essa medida aumenta o tempo de contato da droga com a superfície ocular e reduz a diluição da substância pelo reflexo de piscar (Mauger et al., 1996).

Os agentes midriáticos que dilatam a pupila agem estimulando o músculo dilatador, através de agonistas adrenérgicos, ou por redução na ação do esfíncter, por bloqueadores colinérgicos (Basic and Clinical Science Course, 2005).

A tropicamida e a fenilefrina são drogas comumente usadas para obtenção de dilatação pupilar (Phillips, 1984; Barlett et al., 1995).

As drogas de bloqueio colinérgico impedem a ação da acetilcolina nos receptores muscarínicos pós-ganglionares. Estas drogas promovem midríase através da paralisia do músculo esfíncter da pupila. De todos os bloqueadores colinérgicos comercialmente disponíveis, a tropicamida é o que causa midríase mais rapidamente, bem como rápida recuperação. O efeito máximo ocorre em cerca de 30 minutos e desaparece em até seis horas (Newell, 1992; Scheie et al., 1977).

A fenilefrina foi estudada pela primeira vez por Barger e Dale em 1910 (Barger et al., 1910). É um agente simpaticomimético, poderoso estimulante dos receptores alfa, porém com pouco efeito nos receptores beta do coração. Utiliza-se a fenilefrina para suplementar as drogas cicloplégicas, com o objetivo de se alcançar máxima dilatação. O provável mecanismo de ação é a contração do músculo dilatador da pupila na camada superficial da íris (Scheie et al., 1977; Goodman, 1996).

A fenilefrina tem boa penetração pela córnea, sendo comumente usada para exame de fundoscopia (Newell, 1992). Os simpaticomiméticos têm a vantagem de não causarem cicloplegia (Duke-Elder, 1975). A fenilefrina deve ser associada à tropicamida, já que o estímulo luminoso intenso levará à constrição da pupila se só tiver sido usada fenilefrina (Mauger et al., 1996).

Acredita-se que a midríase obtida em pacientes diabéticos é menor do que nos não-diabéticos (Duke-Elder, 1975; Newell, 1992). Entretanto, a literatura é escassa no que diz respeito a estudos comparativos, bem como em relação à melhor associação de colírios para se obter midríase adequada em diabéticos. Postula-se que o acúmulo de glicogênio no estroma da íris e/ou alterações nos músculos irianos poderiam ser responsáveis pela dificuldade de dilatação pupilar em diabéticos (Newell, 1992).

Pacientes com diabetes podem apresentar edema e vesiculação do epitélio pigmentado da íris e corpo ciliar, bem como degeneração glicogênica dos tecidos que afeta o estroma iriano e os músculos esfíncter da pupila e dilatador da pupila. Entretanto, não há provas de que estas alterações causem dificuldades na midríase (Duke-Elder, 1975).

Alguns autores referem que a pupila em diabéticos é menos reativa, especialmente aos midriáticos, provavelmente devido à neuropatia que danifica o sistema nervoso autônomo (Flament et al., 1997).

A escassez de estudos adequados sobre estes temas, e o grande número de pacientes diabéticos que necessitam de avaliação fundoscópica, serviram de estímulo para avaliarmos se a midríase obtida em pacientes diabéticos tipo 2 é satisfatória para a realização de oftalmoscopia, retinografia, angiografia fluoresceínica e/ou tratamento com fotocoagulação.

*Objetivo*

---

## 2. OBJETIVO:

O objetivo deste estudo é avaliar e comparar a midríase obtida com fenilefrina 10% associada à tropicamida 1%, em pacientes diabéticos tipo 2 e não-diabéticos.

*Métodos*

---

### 3. MÉTODOS:

O termo de consentimento informado foi obtido de cada paciente e todos foram avaliados de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki e da Associação Médica Mundial, observados os critérios de respeito em pesquisa com seres humanos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

O desenho do estudo consistiu em série comparativa, intervencional, prospectiva e randomizada.

Foram incluídos no projeto pacientes maiores de 18 anos, com íris de tonalidade escura. Os critérios de exclusão foram uso crônico de pilocarpina tópica, pseudofacia, presença de sinéquias e/ou rubeosis e cirurgia intra-ocular prévia. Também foram excluídos pacientes diabéticos com neuropatia autonômica e diabéticos do tipo 1.

Um total de 60 pacientes (120 olhos), agendados para exame de fundoscopia no setor de retina do ambulatório de oftalmologia do HUGG, da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), tiveram suas pupilas dilatadas com fenilefrina 10% (Fenilefrina®) e tropicamida 1% (Mydriacyl®). Os diabéticos foram encaminhados pelo serviço de endocrinologia do mesmo hospital, já tendo o diagnóstico de diabetes tipo 2 estabelecido de acordo com os critérios da Associação Americana de Diabetes, anteriormente mencionados. Os pacientes foram divididos em 2 grupos. O grupo 0 (n= 30) consistiu em pacientes diabéticos tipo 2 e o grupo 1 (n= 30), em pacientes não-diabéticos. Para instilação dos colírios, os pacientes foram orientados a olhar para cima, tendo a pálpebra inferior afastada e uma gota do colírio instilada, com cuidado para que o frasco não entrasse em contato com o olho. O primeiro colírio instilado foi a Proximetacaína 0,5% (Anestalcon®), um minuto antes dos colírios midriáticos. A seguir, foi usada tropicamida 1%, e após cinco minutos, fenilefrina 10%. Foi instilada apenas uma gota de cada colírio em cada olho.

Os pacientes foram instruídos a fechar as pálpebras após a instilação e manter os olhos fechados, sem apertar, por 30 segundos. Em ambos os grupos, o diâmetro pupilar foi medido entre 40 e 60 minutos após a instilação dos colírios, contados a partir da última gota colocada. O tempo de corte foi

escolhido baseado no tempo de ação dos agentes midriáticos.

Para medir o diâmetro pupilar, utilizamos o pupilômetro de Haab modificado. A medida foi realizada à lâmpada de fenda, sempre pelo mesmo examinador, que desconhecia a qual grupo cada paciente pertencia.

Nos pacientes diabéticos, medimos a glicemia capilar no dia do exame e interrogamos sobre a duração do diabetes.

Calculou-se um tamanho de amostra para testar a equivalência de médias levando-se em conta o nível de significância de 5% e poder de 80%. Uma diferença de até 10% entre as médias dos dois grupos foi considerada aceitável. Assim, o tamanho da amostra foi igual a 60 indivíduos, sendo 30 para cada grupo. O programa utilizado foi WINPEPI 0.94.

A análise estatística foi feita para cada olho separadamente. Dessa forma, a amostra corresponde a 60 olhos direitos e 60 olhos esquerdos. Foi utilizado o teste Mann-Whitney, assumindo valores de  $p < 0.05$  como estatisticamente significativo.



*Resultados*

---

#### 4. RESULTADOS:

A média de idade para o grupo de diabéticos foi igual a 62,27 anos (DP = 8,61 anos) e para o grupo de não-diabéticos foi igual a 56,57 anos (DP = 17,28 anos). Não houve diferença significativa entre os dois grupos ( $p = 0,18$ ).

Nos diabéticos, a mediana da glicemia capilar foi 152 mg/dl, variando de 79 a 397 mg/dl. O tempo médio estimado de duração do diabetes foi de 12,20 anos (DP = 7,72 anos).

Considerando o olho direito, a média do diâmetro da pupila foi igual a 8,47 mm entre os diabéticos (DP = 0,86 mm) e 8,77 mm (DP = 0,86 mm) entre os não-diabéticos. Não houve diferença significativa entre os dois grupos ( $p = 0,15$ ) (Figura 2).

Considerando o olho esquerdo, a média do diâmetro da pupila foi igual a 8,53 mm entre os diabéticos (DP = 0,94 mm) e 8,77 mm (DP = 0,86 mm) entre os não-diabéticos. Não houve diferença significativa entre os dois grupos ( $p = 0,32$ ) (Figura 3).

O diâmetro pupilar alcançado após 40 a 60 minutos foi maior que 7 mm em todos os 120 olhos (100%).

Figura 2 – Box-plot mostrando média do diâmetro pupilar (em mm) em pacientes diabéticos e não-diabéticos, considerando olhos direitos. DM= diabetes mellitus; n= número de pacientes

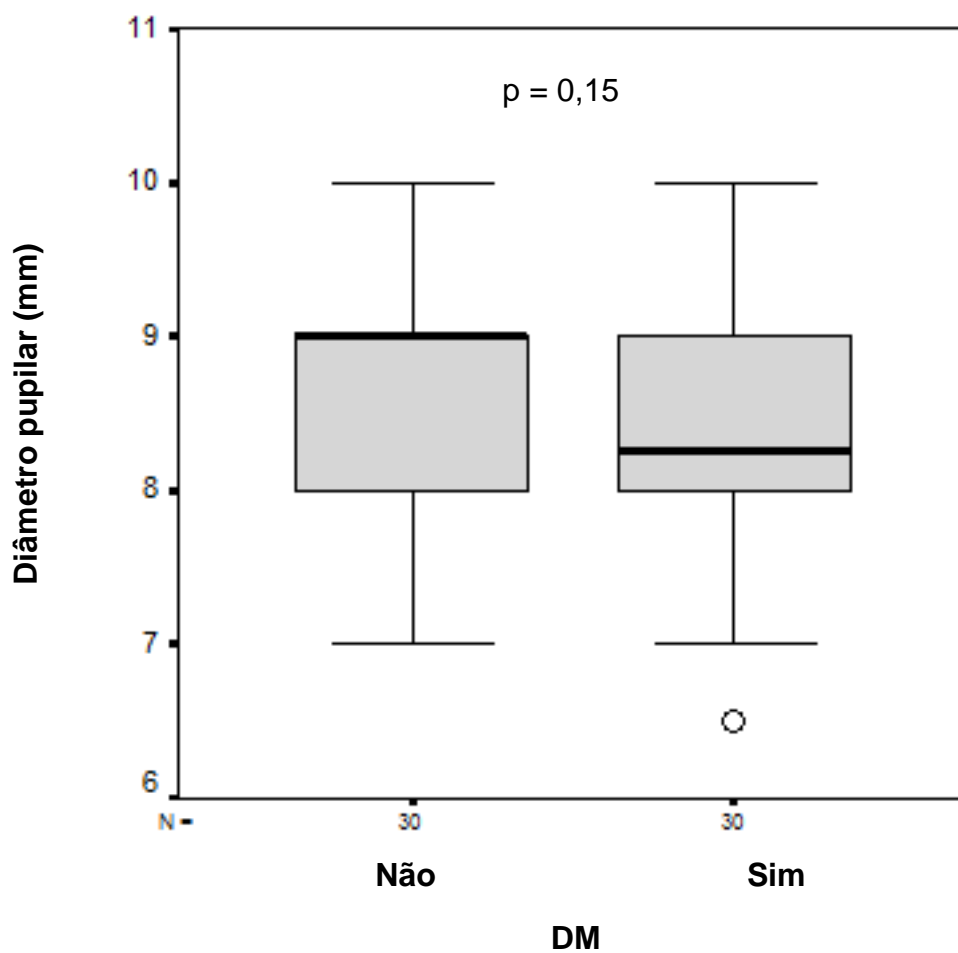
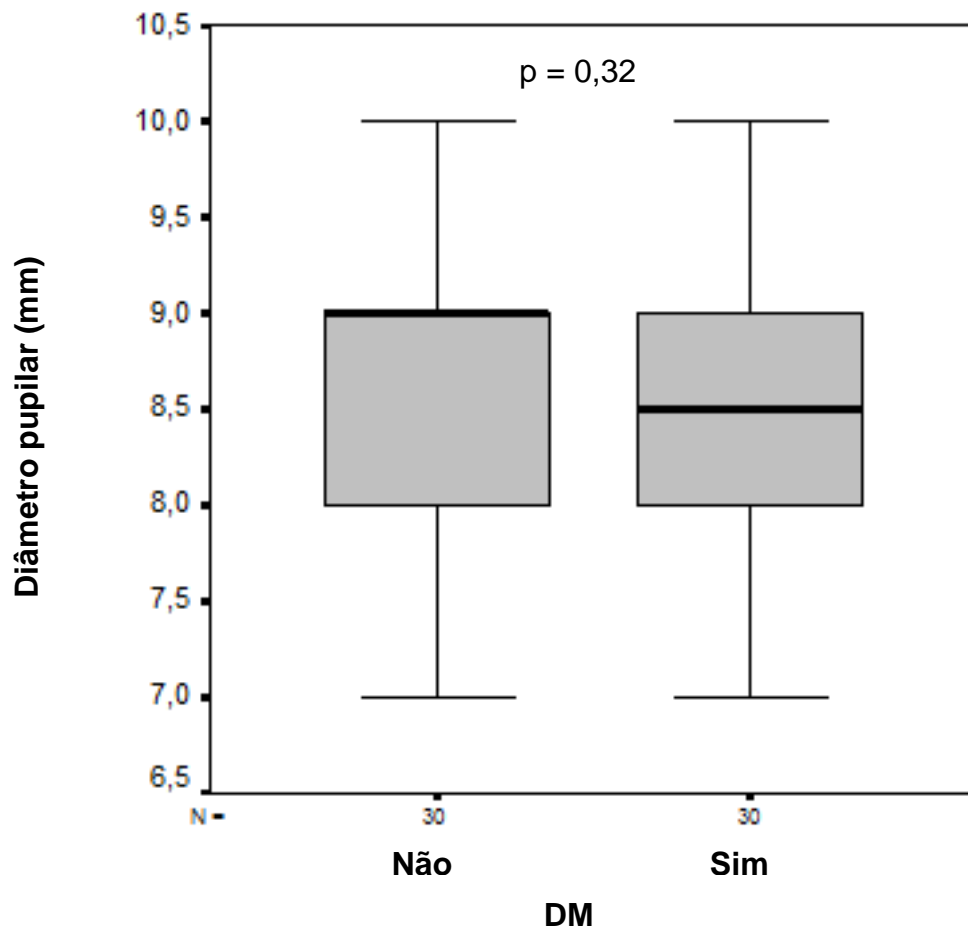


Figura 3 – Box-plot mostrando média do diâmetro pupilar (em mm) em pacientes diabéticos e não-diabéticos, considerando olhos esquerdos. DM= diabetes mellitus; n= número de pacientes



*Discussão*

---

## 5. DISCUSSÃO:

Embora haja poucos estudos na literatura médica sobre este assunto, acredita-se que a midríase obtida é pior em pacientes diabéticos quando comparada aos não-diabéticos (Newell, 1992; Duke-Elder, 1975).

A idade média encontrada no grupo dos diabéticos (62,27 anos) foi um pouco maior que nos não-diabéticos (56,57 anos). Apesar de não haver diferença estatística significativa entre as idades, nem entre as midríases obtidas, a idade maior no grupo dos diabéticos poderia explicar a pequena tendência à maior midríase no grupo dos não-diabéticos.

Com a idade, pode haver atrofia e degeneração do estroma da íris, que ocorre especialmente na zona pupilar. Além disso, a pupila nos idosos é geralmente mais miótica que nos jovens, o que pode ocorrer devido à esclerose e hialinização da margem pupilar e do estroma (Duke-Elder, 1975).

Outro fenômeno é o desenvolvimento de relativa imobilidade da pupila com a idade, conseqüente à rigidez progressiva, provavelmente pela esclerose do tecido e modificações degenerativas na musculatura (Kumnick, 1956).

Existem diversos instrumentos utilizados para medir o diâmetro pupilar, como os pupilômetros de projeção, pupilogramas e pupiloscópios, bem como métodos fotográficos de pupilometria (Duke-Elder, 1975).

Uma forma simples de se medir o diâmetro da pupila é através da comparação direta entre a abertura pupilar com uma série de discos circulares de tamanhos graduados, como sugerido inicialmente por Kussmaul em 1856 (Kussmaul, 1856 apud Duke-Elder, 1975).

Escolhemos o pupilômetro de Haab modificado para medir o diâmetro pupilar, por ser de simples execução, baixo custo, facilmente disponível e com boa reprodutibilidade, permitindo que outros usem o mesmo método se desejarem comparar os resultados com os que obtivemos.

Em alguns estudos, o método de avaliação do diâmetro pupilar foi feito com fotografias usando câmera Nikon® (Krumholz et al., 2006), câmera Neitz® (Eyeson-Annan et al., 1998) e câmera sensível ao infravermelho (Yang et al., 2006). Entretanto, não dispomos destes equipamentos no HUGG para medir a midríase obtida. Outra metodologia empregada foi o uso de régua milimetrada e lupa (Siderov et al., 1997).

A disfunção autonômica da pupila ocorre precocemente nos pacientes com diabetes tipo 2. Um estudo demonstrou este achado através da comparação do diâmetro pupilar em condições mesópicas e em midríase farmacológica. Em ambas as condições, a midríase obtida foi menor nos pacientes diabéticos (Yang et al., 2006). Por este motivo, excluimos pacientes com diagnóstico de disfunção autonômica da nossa casuística.

Nos pacientes diabéticos, a íris pode apresentar alterações histológicas. As células pigmentadas são maiores e alongadas, aparecem vacúolos e eventualmente as células se rompem, formando vesículas císticas que podem conter pigmento e partículas de glicogênio. O estroma iriano geralmente é normal, mas pode apresentar edema ou atrofia. Isso poderia explicar a correlação existente na literatura entre hiperglicemia e má dilatação pupilar consequente à atrofia do esfíncter (Duke-Elder, 1975).

Para alcançar midríase significativa, usa-se frequentemente a combinação de uma droga que inibe o músculo esfíncter da pupila (tropicamida) com outra que estimula o músculo dilatador da pupila (fenilefrina) (Phillips, 1984, Barlett et al., 1995). Além disso, a instilação prévia de anestésicos tópicos pode ser utilizada com o objetivo de aumentar a penetração das drogas através da córnea e diminuir a produção reflexa de lágrima, que poderia diluir os agentes midriáticos e diminuir sua eficácia (Ghose et al., 2001, Motta et al., 2009).

A anestesia também minimiza a possibilidade de extravasamento devido ao lacrimejamento, ao piscar excessivo e à oclusão forçada das pálpebras. Com esta estratégia, reduzimos a possibilidade de diferença na absorção das drogas devido à ardência ou desconforto causados pela instilação dos colírios (Motta et al., 2009).

A dilatação pupilar adequada é necessária para garantir a máxima visibilização da retina. Em dois estudos, apenas 50% dos olhos examinados foram corretamente classificados quanto à presença e gravidade da retinopatia, pois as pupilas não estavam dilatadas (Moss et al., 1985, Klein et al., 1985).

A menos que a periferia da retina seja examinada, uma proporção significativa de RD não será diagnosticada. Klein et al. observaram que 27% das anormalidades retinianas foram encontradas fora dos 45 graus da área central (Klein et al., 1985).

Ghose e Sinclair sugerem que um diâmetro pupilar maior ou igual a 6mm seja adequado para fundoscopia (Sinclair et al., 1980; Ghose et al., 2001). Outros autores consideram que um diâmetro pupilar de 7 mm é necessário para boa avaliação da retina periférica (Chrai et al., 1974; Eyeson-Annan et al., 1998; Motta et al., 2009).

Em nosso estudo, todos os olhos alcançaram diâmetro pupilar maior que 7 mm, o que é considerado suficiente para uma boa avaliação da periferia da retina. Não houve diferença estatisticamente significativa na midríase obtida entre os dois grupos.

Krumholz et al. compararam a midríase obtida com o uso de tropicamida a 0,5% associada à fenilefrina a 2,5%, ao uso da tropicamida a 0,25% combinada com fenilefrina a 1,25%, e também obtiveram diâmetro pupilar maior que 7 mm em todos os casos (Krumholz et al., 2006).

Já Ratanapakorn et al. avaliaram se havia diferença no uso de uma única gota de tropicamida a 1% associada à fenilefrina 10%, comparando ao grupo em que cada colírio era usado três vezes. Os valores pupilares médios obtidos foram, no primeiro grupo, 7,34 mm no olho direito e 7,41 mm no olho esquerdo. No segundo grupo, após três gotas de cada substância, a média no olho direito foi 7,49 mm e 7,51 mm no olho esquerdo. Concluíram que a dose única foi clinicamente equivalente, minimizando os efeitos da dose cumulativa (Ratanapakorn et al., 2006).

Na Tailândia, um grupo de pesquisadores comparou a midríase em pacientes diabéticos usando fenilefrina a 2,5% ou a 10%. Os valores obtidos como média do diâmetro pupilar foram 7,05 mm no grupo que usou a 2,5% e 7,40 mm no grupo em que foi usada a fenilefrina a 10%. Com isso, demonstraram que, em pacientes diabéticos, a fenilefrina a 10% foi superior à fenilefrina a 2,5% (Suwan-Apichon et al., 2010).

Os valores que encontramos, após a midríase, como média para diâmetro pupilar foram, considerando o olho direito, 8,77 mm nos pacientes não-diabéticos e 8,47 mm nos diabéticos. Em relação ao olho esquerdo, a média do diâmetro pupilar nos pacientes não-diabéticos foi de 8,77 mm e 8,53 mm nos diabéticos.

Geralmente as pupilas têm o mesmo tamanho, mas pode haver diferença no diâmetro de um olho para o outro em cerca 20% de indivíduos



normais (Scheie et al., 1977). Por esta razão, a análise estatística foi feita separadamente para cada olho.

O ato de piscar após a aplicação dos colírios diminui o efeito da droga pela ativação do mecanismo de bomba nasolacrimal, forçando o fluido do saco lacrimal para a nasofaringe, e criando uma pressão negativa no saco que esvazia o lago lacrimal (Basic and Clinical Science Course, 2005).

Outros autores recomendam o uso de anestésicos tópicos, previamente à aplicação dos colírios midriáticos, para aumentar a velocidade com que se obtém máxima dilatação pupilar, além de potencializar o grau de midríase alcançado (Krumholz et al., 2006).

Entretanto, Siderov et al. avaliaram a midríase em 30 indivíduos, e mostraram que não houve diferença entre o grupo que usou anestésico tópico e o grupo que não usou (Siderov et al., 1997).

Na literatura, considera-se valores entre 40 e 60 minutos como satisfatórios para se obter midríase máxima e consequente realização do exame fundoscópico, sendo que os pacientes do nosso estudo foram examinados dentro deste intervalo de tempo (Eyeson-Annan et al., 1998; Krumholz et al., 2006).

Um estudo prévio mostrou que a combinação de tropicamida e fenilefrina foi recomendada para pacientes diabéticos para promover midríase adequada (Huber et al., 1985). A midríase obtida com a associação entre tropicamida e fenilefrina é superior à dilatação pupilar utilizando-se apenas a tropicamida (Gray, 1991).

Outro trabalho mostrou não haver diferença na quantidade de dilatação pupilar em pacientes com diabetes usando fenilefrina 2.5% ou 10% (Weiss et al., 1995). Entretanto, ao comparar íris de cores diferentes, Suwan-Apichon et al. mostraram que as íris de cor escura dilataram melhor com fenilefrina a 10% (Suwan-Apichon et al., 2010). Nossos pacientes, em sua totalidade, tinham íris de tonalidade escura.

Como demonstrado em estudo prévio, apenas uma gota de cada colírio midriático, precedidos pelo uso de anestésico tópico, desde que aplicados de forma correta, é suficiente para obter midríase acima de 7 mm (Motta et al., 2009). Apesar disso, alguns autores utilizaram três gotas de cada substância midriática para dilatação pupilar adequada (Eyeson-Annan et al., 1998). É

possível que diferenças étnicas possam explicar a metodologia utilizada por estes autores.

Em nosso trabalho, cada colírio foi instilado uma única vez em ambos os olhos, e alcançamos midríase acima de 7 mm em todos os pacientes. A obtenção do efeito desejado, com pequenas doses, minimiza a possibilidade de efeitos colaterais sistêmicos descritos por outros autores, como hipertensão arterial sistêmica e taquicardia (Chin et al., 1994).

Motta et al. demonstraram, em pacientes não-diabéticos, que a metodologia utilizada é eficaz para se conseguir midríase adequada, sem o registro de efeitos colaterais associados às drogas utilizadas (Motta et al., 2009).

Apesar da afirmação de que pupilas de pacientes diabéticos dilatam menos, os autores não especificam se, entre as pessoas observadas, havia olhos com rubeosis iridis ou disfunção autonômica (Duke-Elder, 1975; Newell, 1992). Estes dois casos poderiam, em tese, modificar os resultados. Por esta razão, excluímos da nossa casuística olhos com rubeosis iridis e disfunção autonômica.

Não encontramos referências comparando midríase entre pacientes diabéticos e não-diabéticos.

*Conclusão*

---

## 6. CONCLUSÃO:

Quando a combinação de fenilefrina 10% e tropicamida 1% é utilizada, pacientes diabéticos tipo 2 alcançam midríase tão satisfatória quanto os pacientes não-diabéticos.

## *Referências bibliográficas*

---

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Abstracts of the XXIX International Congress of Ophthalmology. 21-25 April 2002, Sidney, Australia. Clin Experiment Ophthalmol. 2002; 30 Suppl: A1-480.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010; 33 (1): S62-69.

Arduino F. Diabetes Mellitus. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1980.

Aretaeus, The Cappadocian, The extant works, ed. and trans. by Francis Adams, London, 1856.

Barger G, Dale HH. Chemical structure and sympathomimetic action of amines. J Physiol, Lond. 1910; 41:19-59.

Barlett JR, Siderov J. Routine dilatation: appropriate choice of technique. Clin Exp Optom. 1995;78:38-39.

Basic and Clinical Science Course. Fundamentals and principles of ophthalmology. American Academy of Ophthalmology; 2005.

Beetham WP. Visual prognosis of proliferating diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol. 1963; 47:611-19.

Caird FI, Burditt AF, Draper GJ. Diabetic retinopathy: a further study of prognosis for vision. Diabetes. 1968;17:121-3.

Cherian S; Roy S; Pinheiro A; Roy S. Tight glycemic control regulates fibronectin expression and basement membrane thickening in retinal and glomerular capillaries of diabetic rats. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009; 50(2): 943-9.

Chin KW, Law NM, Chin MK. Phenylephrine eye drops in ophthalmic surgery--a clinical study on cardiovascular effects. Med J Malaysia. 1994; 49(2):158-63.

Chrai SS, Makoid MC, Eriksen SP, Robinson JR. Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. J Pharm Sci. 1974; 63:333-338.

Cogan DG, Kuwabara T. Capillary shunts in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Diabetes. 12:293-300, 1963.

Correa ZM; Eagle Jr R. Pathological features of diabetic retinopathy. Arq Bras Oftalmol. 2005; 68(3): 410-4.

Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Patologia estrutural e funcional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.

Duke-Elder S. System of Ophthalmology. London: Henry Kimpton. 1975.

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Arch Ophthalmol. 1985;103(12):1796-806.

Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991; 98(5 Suppl): 766-85.

Escarião PH, Arantes TE, Figueiroa Filho NC, Florêncio TL, Arcoverde AL. Epidemiologia e diferenças regionais da retinopatia diabética em Pernambuco, Brasil. *Arq Bras Oftalmol*. 2008; 71(2):172-5.

Eyeson-Annan ML, Hirst LW, Battistutta D, Green A. Comparative pupil dilation using phenylephrine alone or in combination with tropicamide. *Ophthalmology*. 1998; 105(4): 726-732.

Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, vol.2; 1998.

Flament J, Storck D. *Œil et pathologie générale*. Société Française d'Ophthalmologie. Ed. Masson, Paris; 1997.

Foss MC, Paccola GMGF, Souza NV, Iazigi N. Estudo analítico de uma amostra populacional de diabéticos tipo II da região de Ribeirão Preto (SP). *AMB Rev Assoc Med Bras*. 1989; 35:179-83.

Ghose S, Garodia VK, Sachdev MS, Kumar H, Biswas NR, Pandey RM. Evaluation of potentiating effect of a drop of lignocaine on tropicamide-induced mydriasis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:1581-5.

Goodman & Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 1996.

Gray RH. The influence of drop size on pupil dilatation. *Eye*. 1991;5 :615-9.

Havener, WH. *Ocular pharmacology*. United States: The C.V. Mosby Company; 1970.

Huber MJ, Smith SA, Smith SE. Mydriatic drugs for diabetic patients. *Br J Ophthalmol*. 1985; 69(6):425-7.

Jacobson DR, Murphy RP, Rosenthal AR. The treatment of angle neovascularization with panretinal photocoagulation. *Ophthalmology*. 1979; 86(7):1270-7.

Jaeger E. *Beiträge zur pathologie des auges*, 1855. Vienna apud McMillan, DE. Deterioration of the microcirculation in Diabetes. *Diabetes*. 1975; 24:944-57.

Khatib OMN. *Guidelines for the prevention, management and care of diabetes mellitus*. Cairo; WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean; 2006.

Klein R, Klein BE, Neider MW, Hubbard LD, Meuer SM, Brothers RJ. Diabetic retinopathy as detected using ophthalmoscopy, a non-mydriatic camera and a standard fundus camera. *Ophthalmology*. 1985; 92:485-491.

Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1992; 15: 1875-91.

Klein R, Klein BEK. Epidemiology of Eye Disease in Diabetes. In: Flynn Jr HW, Smiddy WE. Diabetes and Ocular Disease: Past, Present, and Future Therapies. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology. 2000;19-61.

Klein R; Klein BE; Moss SE; Davis MD; DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984; 91(12): 1464-74.

Kohner, EM, Sleightholm, M and The Kroc Collaborative Study Group: Does microaneurysm count reflect severity of early diabetic retinopathy? *Ophthalmology*. 1986; 93:586-589.

Krumholz DM, Portello JK, Rosenfield M, Rosenbaum JD. A combination solution for routine pupillary dilation. *Optometry*. 2006;77(7):350-3.

Kumnick LS. Aging and the efficiency of the pupillary mechanism. *J Gerontol*. 1956;11(2):160-4.

Larsen PR , Kronenberg HM, Melmed S , Polonsky KS. Williams Textbook of endocrinology. Philadelphia: WB- Saunder Company; 1998.

Malerbi DA; Franco LJ Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care*. 1992; 15(11):1509-16.

Mauger TF, Craig EL. Mosby's Ocular Drug Handbook. Saint Louis: Mosby-Year Book, Inc.; 1996.

Maurice DM, Mishima S. Ocular Pharmacokinetics. In: Sears ML.(ed), Pharmacology of the eye, Handbook of Exp Pharmacol, 69:19, Springer-Verlag, New York, 1984.

McCormick A, Srinivasan S, Harun S, Watts M. Pupil dilation using a pledget sponge: a randomized controlled trial. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006; 34: 545–549.

Michaelson, IC. Textbook of the fundus of the eye. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1980.

Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica no. 16: Diabetes mellitus; 2006. <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/abcad16.pdf>

Moss SE, Klein R, Kessler SD, Richie KA. Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1985; 92:62-67.

Motta MMS, Coblentz J, Fernandes BF, Burnier Jr, MN. Mydriatic and cardiovascular effects of phenylephrine 2.5% versus phenylephrine 10%, both associated with tropicamide 1%. *Ophthalmic Res*. 2009; 42:87-89..

Newell FW. Ophthalmology principles and concepts. Saint Louis: Mosby Year Book; 1992



Oshitari T; Polewski P; Chadda M; Li AF; Sato T; Roy S. Effect of combined antisense oligonucleotides against high-glucose- and diabetes-induced overexpression of extracellular matrix components and increased vascular permeability. *Diabetes*. 2006; 55(1):86-92.

Phillips CI. Dilate the pupil and see the fundus. *BMJ* 1984;288:1779-1780.

Ramos SR, Sabbag FP, Busato D, Miranda AB, Moreira Jr. CA. Retinopatia diabética: estudo de uma associação de diabéticos. *Arq Bras Oftalmol*. 1999;62:735-7.

Ratanapakorn T, Yospaiboon Y, Chaisrisawadsuk N. Single dose of 1% tropicamide and 10% phenylephrine for pupil dilation. *J Med Assoc Thai*. 2006;89(11):1934-9.

Scheie, HG; Albert, DM. *Textbook of ophthalmology*. Philadelphia: Saunders Company; 1977.

Schoenwald R.: The control of drug bioavailability from ophthalmic dosage forms. In: Smolen VF , Ball LA (ed), *Controlled drug bioavailability*, 3:257, J. Wiley & Sons, 1985.

Schoenwald RD.: *Ocular Pharmacokinetics/pharmacodynamics, Ophthalmic drug delivery systems*, Mitra AK (ed), Marcel Dekker, Inc. New York, NY, 1993.

Siderov J, Chuang SM, Ian K, Prassinos G, Tziortzi E, Wong JY. Effect of proparacaine on tropicamide-induced mydriasis. *Optom Vis Sci*. 1997;74(12):1039-43.

Sinclair SH, Pelham V, Giovanoni R, Regan CDJ. Mydriatic solution for outpatient indirect ophthalmoscopy. *Arch Ophthalmol*. 1980; 98: 1572-1574.

Suwan-Apichon O, Ratanapakorn T, Panjaphongse R, Sinawat S, Sanguansak T, Yospaiboon Y. 2.5% and 10% phenylephrine for mydriasis in diabetic patients with darkly pigmented irides. *J Med Assoc Thai*. 2010; 93(4):467-73.

Vilar, L. *Endocrinologia clínica*. Belo Horizonte: Medsi; 2001.

Vilela, M. *Angiografia fluoresceínica: atlas e texto*. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2005.

Weiss JS, Weiss JN, Greenfield DS. The effects of Phenylephrine 2.5% versus Phenylephrine 10% on pupillary dilation in patients with diabetes. *Retina*. 1995; 15(2):130-3.

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.

Yang YB, Yu YB, Fu Q. The autonomic pupillary dysfunction in type II diabetes mellitus. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2006;42(7):616-9.

Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*. Saint Louis: Mosby, Inc.; 2004.

*Apêndices*

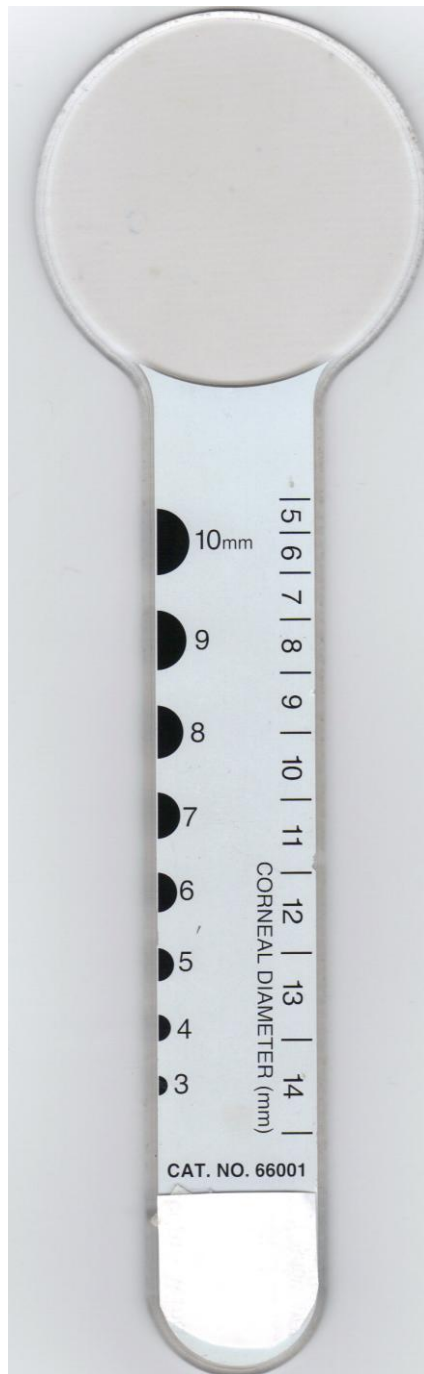
---

**Tabela 1- Classificação da Retinopatia Diabética**

<b>Nível de gravidade</b>	<b>Fundoscopia</b>
Sem RD aparente	Normal
RD não-proliferativa leve	Somente microaneurismas
RD não-proliferativa moderada	Mais do que somente microaneurismas, porém menos intensa do que a RD não-proliferativa grave
RD não-proliferativa grave	Qualquer um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mais do que 20 microhemorragias em cada um dos quatro quadrantes;</li> <li>• Veias dilatadas ou em “contas de rosário” em dois quadrantes;</li> <li>• IRMA em um quadrante</li> </ul>
RD proliferativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neovascularização e/ou</li> <li>• Hemorragia vítrea/pré-retiniana</li> </ul>
RD proliferativa de alto risco	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neovasos de disco iguais ou maiores do que 1/4 ou 1/3 da área papilar;</li> <li>• Neovasos de disco de qualquer tamanho se acompanhados de hemorragia vítrea;</li> <li>• Neovasos de retina iguais ou maiores do que 1/2 diâmetro de disco, se associados à hemorragia vítrea</li> </ul>

**Tabela 2 – Classificação do edema macular**

<b>Classificação proposta</b>	<b>Oftalmoscopia</b>
Edema ausente	Ausência de espessamentos ou exsudatos no polo posterior
Edema presente - leve	Algum espessamento ou exsudatos no polo, mas distantes da mácula
Edema presente - moderado	Espessamento e exsudatos aproximando-se do centro, sem envolvê-lo
Edema presente – grave	Espessamento ou exsudatos atingindo o centro da mácula
Edema macular clinicamente significativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espessamento retiniano a 500 <math>\mu\text{m}</math> do centro da mácula</li> <li>• Exsudatos duros dentro dos 500 <math>\mu\text{m}</math> do centro da mácula, se associados ao espessamento da retina adjacente</li> <li>• Zona ou zonas de espessamento com um diâmetro de disco ou maiores, estando qualquer parte dentro de um diâmetro de disco do centro da mácula.</li> </ul>



Pupilômetro de Haab modificado



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

MEMO CEP/HUGG / N° 077 / 2008

Rio de Janeiro, 12 de junho de 2008

Ao

**Ilmº. Sr. Mário Martins dos Santos Motta**  
*Pesquisador Responsável*

Conforme decisão do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, em reunião realizada em 15 de junho de 2008, o projeto "*Comparação da midríase obtida em pacientes diabéticos tipo 2 e não diabéticos*", **de número 18/2008 - CEP/HUGG**, foi analisado e **APROVADO**, de acordo com a Resolução CNS n° 196/96.

Informamos que, de acordo com a Resolução CNS n° 196/96, cabe ao pesquisador apresentar ao CEP/HUGG os **relatórios parciais (semestrais) e final** do projeto aprovado.

Atenciosamente,

**Prof. Dr. Pedro Eder Portari Filho**  
**Coordenador do CEP/HUGG**

## ORIGINAL ARTICLE

# Comparison between Obtained Mydriasis in Type 2 Diabetics and Non-Diabetic Patients

Jacqueline Coblentz<sup>1</sup>, Mário M. S. Motta<sup>1</sup>, Bruno F. Fernandes<sup>2</sup>, Miguel N. Burnier Jr.<sup>3</sup>, and Raul N. G. Vianna<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Federal University of the State of Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, Brazil

<sup>2</sup>The Henry C. Witelson Ocular Pathology Laboratory, McGill University, Montreal, Canada

<sup>3</sup>The Henry C. Witelson Ocular Pathology Laboratory, McGill University, Montreal, Canada, and Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil

<sup>4</sup>The Henry C. Witelson Ocular Pathology Laboratory, McGill University, Montreal, Canada, and Fluminense Federal University, Niterói, Brazil

## ABSTRACT

**Background/Aims:** To evaluate and compare obtained mydriasis with phenylephrine 10% associated with tropicamide 1% in type 2 diabetics and non-diabetic patients.

**Methods:** A total of 50 patients (100 eyes) scheduled for fundoscopy were dilated with phenylephrine 10% and yoprocamide 1% (group 0:  $n=20$  type 2 diabetic patients, 40 eyes, and group 1:  $n=30$  non-diabetic patients, 60 eyes). Only one drop per eye of each drug was administered. In both groups, pupil diameter was measured after 40 minutes of eye drops instillation.

**Results:** Both groups were similar regarding age ( $p=0.06$ , Mann-Whitney test). Mean pupil diameter in group 0 was 8.57 and 8.73 in group 1. There was no statistic difference between both groups ( $p=0.44$ ). Pupil diameter was greater than 7mm in all patients (100%).

**Conclusion:** When an appropriate drug combination is used, diabetic patients can achieve mydriasis as satisfactory as non-diabetic patients, allowing adequate fundus examination and/or retinopathy treatment.

**KEYWORDS:** Adrenergic drugs; Diabetes mellitus; Fundus examination; Mydriatic drugs; Pupil diameter

## INTRODUCTION

There is a belief that mydriasis in diabetic patients is poorer than in non-diabetics.<sup>1,2</sup> However, there are few papers regarding comparative studies, as well as which one is the best association of eye drops to achieve adequate mydriasis in diabetic patients. Glycogen accumulation in iris stroma and/or

changes in iris muscles could be responsible for poor pupillary dilation in diabetic patients.<sup>1</sup>

In diabetic patients, we find edema and vesiculation of the pigmented epithelium of iris and ciliary body, and glicogenous degeneration of the tissues that affects iris stroma and sphincter and dilator muscles. However, these are not proved to cause mydriasis differences.<sup>2</sup>

Also, the pupil in diabetics is less reactive, especially to mydriatics, probably due to the neuropathy that damages the autonomic nervous system.<sup>3</sup>

The purpose of our study was to evaluate and compare obtained mydriasis with phenylephrine 10% associated with tropicamide 1% in type 2 diabetics and non-diabetic patients.

Received 13 October 2008; accepted 22 July 2009

Correspondence: Jacqueline Coblentz, Rua Visconde de Silva, 52/703, 22271-090 Rio de Janeiro, Brazil. E-mail: j\_coblentz@yahoo.com

Part of the work was presented as a poster at the 2008 ARVO meeting.



## METHODS

Design: Prospective, interventional, randomized comparative series. Dark-eyed patients, age 18 years or older, were included in our study. Exclusion criteria were chronic use of topic pilocarpine, pseudophakic eyes, presence of synechiae, previous intraocular eye surgery, and rubeosis. We also excluded diabetic patients with autonomic neuropathy and iris myopathy.

A total of 60 patients (120 eyes, 60 eyes in group 0 and 60 eyes in group 1) scheduled for fundus examination were dilated with phenylephrine 10% associated with tropicamide 1%. Group 0 ( $n=30$ ) consisted of type 2 diabetic patients and group 1 ( $n=30$ ) non-diabetic patients. These drugs were applied with a 5-min interval, and a drop of proximetacain 0.5% was instilled in each eye 1 min before initiating mydriatic drugs. Only one drop per eye of each drug was administered.

Patients were instructed to close eyelids gently after instillation of each drop and to maintain eyes closed for at least 30 sec. In both groups, pupil diameter was measured 40 min after eye drops instillation. The timepoint was chosen based on previous studies (Eyeson-Annan *et al.* and McCormick *et al.*). A pupilometer was used for measurements of the pupil aperture.

We calculated sample size to test means equivalence, considering a significance level of 5% and 80% power. We considered acceptable a difference up to 10% between means of the two groups. So, sample size consisted of 60 individuals, 30 for each group. We used the WINPEPI 0.94 (Joseph H. Abramson, Jerusalem, Israel) program.

Statistical analysis was done for each eye separately. Therefore, the sample corresponds to 60 right eyes and 60 left eyes. For statistical analysis, we used the Mann-Whitney test, assuming values of  $p < 0.05$  as statistically significant.

## RESULTS

Mean age for the non-diabetic group was 56.57 years (SD=17.28 years) and for the diabetic group was 62.27 years (SD=8.61 years). There was no significant difference between both groups ( $p < 0.18$ ).

Considering right eyes, mean pupil diameter was 8.767 mm (SD=0.858 mm) in the non-diabetic group and 8.467 mm in the diabetic group (SD=0.860 mm). There was no significant difference between both groups ( $p < 0.15$ ) (Figure 1).

Considering left eyes, mean pupil diameter was 8.767 mm (SD=0.858 mm) in the non-diabetic group and 8.533 mm in the diabetic group (SD=0.937 mm).

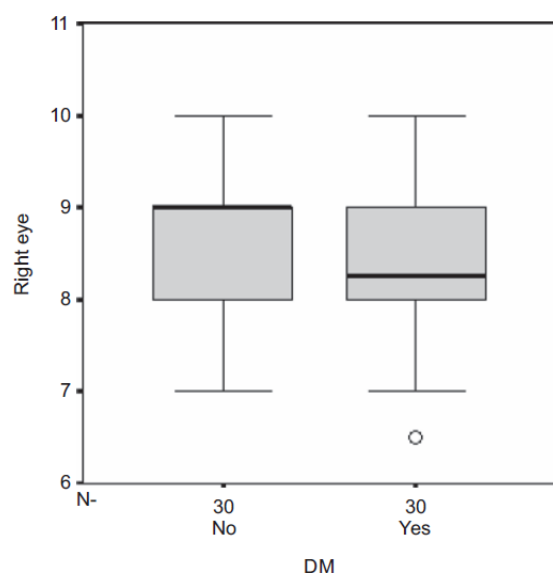


FIGURE 1 Box-plot showing mean pupil diameter (in mm) in diabetic patients and non-diabetic patients, considering right eyes. DM=diabetes mellitus; n=number of patients.

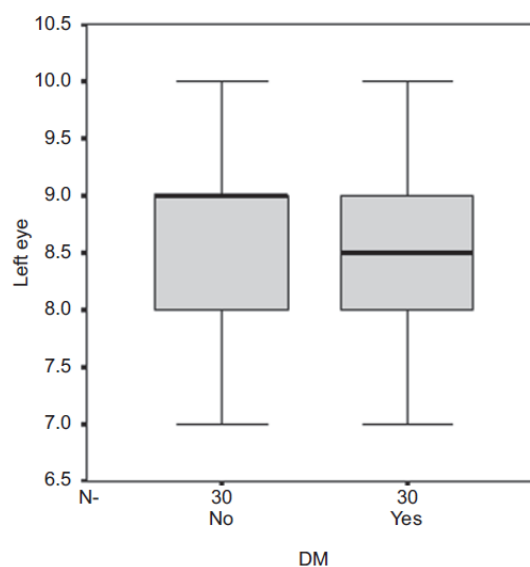


FIGURE 2 Box-plot showing mean pupil diameter (in mm) in diabetic patients and non-diabetic patients, considering left eyes. DM=diabetes mellitus; n=number of patients.



There was no significant difference between the two groups ( $p < 0.32$ ) (Figure 2).

Pupil diameter was greater than 7 mm in all patients (100%).

## DISCUSSION

Although there are few studies regarding this issue, there is a belief that obtained mydriasis is poorer in diabetic patients when compared to non-diabetic patients.<sup>1,2</sup>

Ghose and Sinclair suggest that a pupil diameter of 6 mm or more is adequate for fundus examination, including retina periphery.<sup>8,9</sup> To achieve this goal, a combination of a drug that inhibits sphincter muscle (tropicamide) with one that stimulates dilator of pupil (phenylephrine) is frequently used.<sup>4,5</sup>

Some authors suggest preinstillation of topical anesthetics to increase drug penetration through cornea and decrease reflex tear production that could dilute mydriatic agents and decrease its effectiveness.<sup>6</sup> Anesthesia also minimizes the possibility of overflow due to excessive tearing, blinking, or squeezing. With this strategy, we eliminate the possibility of difference in absorption of drugs due to burning or discomfort caused by the instillation of drops.

A previous study showed that the combination of tropicamide and phenylephrine was recommended for diabetic patients to provide adequate mydriasis.<sup>7</sup>

Another study showed no difference in the amount of pupillary dilation in patients with diabetes using either phenylephrine 2.5% or 10%.<sup>8</sup>

We did not find reference to studies comparing mydriasis between diabetic and non-diabetic patients.

In our study, all patients had a pupil diameter greater than 7.0 mm, which allowed peripheral retina evaluation. There was no statistically significant difference in the amount of pupillary dilation between the two groups.

## CONCLUSION

When appropriate drug combination is used,<sup>7,8</sup> it seems that diabetic patients can achieve mydriasis as satisfactory as non-diabetic patients, allowing adequate fundus examination and/or retinopathy treatment.

## ACKNOWLEDGEMENTS

**Declaration of interest:** The authors report no conflict of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

## REFERENCES

- [1] Newell FW. Endocrine disease and the eye. In: *Ophthalmology Principles and Concepts*. 7th ed. Chicago, IL: Mosby Year Book. 1992;cap 27:498–499.
- [2] Duke-Elder S, Perkins ES. Diseases of the uveal tract. In: *System of Ophthalmology*. 4th ed. London, UK: Henry Kimpton. 1977;9:649.
- [3] Flament J, Storck D. Eye and general pathology. Société Française d'Ophtalmologie, ed. Paris: Masson. 1997; Cap 5:165.
- [4] Eyeson-Annan ML, Hirst LW et al. Comparative pupil dilation using phenylephrine alone or in combination with tropicamide. *Ophthalmology*. 1998;105(4): 726–732.
- [5] McCormick A, Srinivasan S, Harun S, Watts M. Pupil dilation using a pledget sponge: a randomized controlled trial. *Clin Experiment ophthalmol*. 2006; 34: 545–549.
- [6] Phillips CI. Dilate the pupil and see the fundus. *BMJ*. 1984;288:1779–1780.
- [7] Barlett JR, Siderov J. Routine dilatation: Appropriate choice of technique. *Clin Exp Optom*. 1995;78:38–39.
- [8] Ghose S, Garodia VK et al. Evaluation of potentiating effect of a drop of lignocaine on tropicamide-induced mydriasis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42: 1581–1585.
- [9] Huber MJ, Smith SA, Smith SE. Mydriatic drugs for diabetic patients. *Br J Ophthalmol*. 1985;69(6):425–427.
- [10] Weiss JS, Weiss JN, Greenfield DS. The effects of phenylephrine 2.5% versus phenylephrine 10% on pupillary dilation in patients with diabetes. *Retina*. 1995;15(2):130–133.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)