

Variação da espessura da coroideia e da retina após sessão de hemodiálise avaliada por tomografia de coerência óptica de domínio espectral em modo *enhanced-depth imaging*

Inês Leal^{1,2}, Rita Couceiro^{1,2}, Miguel Bigotte Vieira³, Noélia Lopez³, Cristina Resina³, Fernando Neves³, António Gomes da Costa³, Filomena Pinto^{1,2}, Carlos Marques-Neves^{1,2,4}, Helena Proença¹

¹Departamento de Oftalmologia, Hospital de Santa Maria - CHLN, Lisboa - Portugal

²Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa - Portugal

³Serviço de Nefrologia e Transplantação Renal, Hospital de Santa Maria - CHLN, Lisboa - Portugal

⁴Centro de Estudos das Ciências da Visão, Lisboa - Portugal

RESUMO

Introdução: A hemodiálise (HD), técnica substitutiva da função renal utilizada em doentes com doença renal crónica terminal (DRCT) está associada a alterações hemodinâmicas bem descritas. O estudo da resposta de tecidos altamente vascularizados como a retina e coroideia a estas alterações hemodinâmicas pode permitir melhorar o conhecimento da fisiologia da circulação ocular. O objectivo deste estudo foi avaliar as alterações, antes e após uma sessão de HD, na espessura da coroideia (espessura da coroideia) nas localizações subfoveal (SF), a 1000 µm nasal (N) e temporal (T) ao centro da fóvea bem como a espessura macular central (EMC) utilizando tomografia de coerência óptica de domínio espectral em modo *enhanced-depth imaging* (EDI SD-OCT).

Materiais e Métodos: estudo prospectivo com 31 olhos de 17 doentes (9 mulheres) com DRCT sob HD crónica. Foram adquiridas imagens de EDI SD-OCT maculares uma hora antes e uma hora após a HD. A espessura da coroideia foi medida manualmente pelo mesmo operador e a EMC determinada automaticamente. Consideramos significância estatística $p < 0.05$. **Resultados:** A espessura da coroideia nas localizações SF, N e T aumentou de 249.45 ± 12.1 para $266.35 \pm 12.2 \mu\text{m}$ ($p = 0.005$), de 221.90 ± 12.8 para $248.10 \pm 13.1 \mu\text{m}$ ($p < 0.005$) e de 242.23 ± 11.7 para $271.29 \pm 26.2 \mu\text{m}$ ($p = 0.21$), respectivamente. A EMC não alterou significativamente com a HD (de 214.81 ± 6.11 para $214.81 \pm 5.8 \mu\text{m}$, $p = 1.0$).

Conclusão: A espessura da coroideia aumentou com a HD em doentes com DRCT. A autorregulação vascular da coroideia e o *shifting* de fluido e moléculas entre o sangue e interstício da coroideia podem estar envolvidos na alteração da espessura da coroideia com a HD.

Palavras-chave

Hemodiálise, alterações hemodinâmicas, circulação ocular, retina, coroideia.

ABSTRACT

Introduction: The goals of hemodialysis (HD) in chronic renal failure (CRF) patients are to remove uremic substances and to control the composition and volume of body fluid. Several associated hemodynamic changes have been described with HD. Studying the response of highly

vascularized ocular structures like the choroid and the retina to HD may bring new insights into the ocular circulation physiology. The goal of our work was to evaluate the choroidal thickness (CT) (in the subfoveal area (SF), 1000 μm temporal (T) and 1000 μm nasal (N) to the foveal center) and central macular thickness (CMT) with enhanced-depth imaging spectral-domain optical coherence Tomography (EDI SD-OCT) in response to systemic hemodynamic change induced by HD. Methods: prospective study with 31 eyes of 17 patients (9 women) with CRF under chronic HD. Macular EDI-SD-OCT images were performed one hour before and one hour after HD. The same operator manually measured CT and CMT was automatically computed. A p-value of 0.05 was considered statistically significant. Results: CT in SF, N and T locations increased from 249.45 \pm 12.1 to 266.35 \pm 12.2 μm (p=0.005), from 221.90 \pm 12.8 to 248.10 \pm 13.1 μm (p<0.005) and from 242.23 \pm 11.7 to 271.29 \pm 26.2 μm (p=0.21), respectively. CMT did not significantly changed with HD (from 214.81 \pm 6.11 to 214.81 \pm 5.8 μm , p=1.0). Conclusions: CT increased with HD in CRF patients. Choroidal vascular autoregulation and shifting of molecules and fluid between the blood and choroidal interstitium may be involved in the pathophysiology of choroidal changes with HD.

Keywords

Hemodialysis, hemodynamic changes, ocular circulation, retina, choroid.

INTRODUÇÃO

A regulação do fluxo sanguíneo ocular tem como objetivo compensar alterações da pressão de perfusão (autorregulação), manter a temperatura constante (termorregulação) e ajustar funções neurais (*coupling* neurovascular).¹ A regulação do fluxo sanguíneo ocular é realizada de forma diferente de acordo com o tipo de tecido. Já foi demonstrado que o fluxo sanguíneo da coroideia, tecido com o mais elevado fluxo sanguíneo do organismo humano, é regulado principalmente pelo sistema nervoso autónomo, células neurais e células da glia.¹ No entanto, os estudos divergem quanto aos mecanismos que interferem na regulação do tónus vascular dos vasos coroideus, existindo autores que sugerem que o fluxo sanguíneo destes está dependente directamente da pressão de perfusão dos mesmos e outros que sugerem que flutuações na PA podem ser compensadas pelas capacidades de autorregulação ou barorregulação da coroideia.²

A tomografia de coerência óptica (OCT) tornou-se um método de imagem estabelecido e altamente disponível para obter imagens seccionais, tridimensionais e de alta qualidade da retina in vivo de forma não invasiva.^{3,4} No entanto, no passado, era difícil obter imagens de OCT de boa qualidade de tecidos localizados profundamente como a coroideia pela atenuação de sinal e menor resolução pela sua localização profunda e presença de células pigmentadas.⁴⁻⁶ Actualmente é possível adquirir imagens de alta qualidade e medir manualmente a espessura da coroideia com a técnica de *enhanced-depth imaging* (EDI) incluída num OCT- *spectral-domain* (SD-OCT).⁷

Doentes com doença renal crónica terminal (DRCT) apresentam alteração da capacidade de excreção de água, solutos e toxinas urémicas. Deste modo, a remoção do excesso de água e das substâncias urémicas associado ao controlo da composição eletrolítica do organismo constituem os objectivos primários do programa regular de hemodiálise (HD) crónica em doentes com DRCT.^{1,8,9} Durante uma única sessão, a HD conduz a alterações de parâmetros hemodinâmicos sistémicos que se encontram bem caracterizados. A diminuição do volume plasmático e do peso corporal pode condicionar redução da pressão arterial (PA).

A diminuição na osmolaridade sérica (secundária à eliminação de osmólitos como ureia, glicose, sódio e potássio) e o aumento da concentração sérica de proteínas plasmáticas (secundário à eliminação de fluido com manutenção da quantidade total de proteínas) conduzem a um aumento da pressão osmótica colóide, gerando um gradiente de pressão osmótica entre o plasma e o fluido intersticial que contribui para que a água se mova do meio intersticial para o espaço intravascular.^{9,10}

No olho, os efeitos da HD incluem alterações queráticas, conjuntivais, da pressão intra-ocular (PIO), lenticulares, retinianas e da circulação retrobulbar.^{9,11} Considerando especificamente as consequências adversas oculares, podem ocorrer alterações refractivas, olho seco, aumento da osmolaridade da lágrima, depósitos de cálcio conjuntivais, queratopatia em banda, alterações do endotélio da córnea e opacidades lenticulares.^{8,9}

A coroideia encontra-se localizada entre a esclera e a retina, sendo a sua função fornecer oxigénio e nutrição às

camadas retinianas externas.^{7,12,13} Assim, um conhecimento mais aprofundado da dinâmica vascular da coroideia pode levar a uma melhor compreensão da fisiopatologia de múltiplas doenças coriorretinianas,^{7,14} tendo já sido relacionadas determinadas variações da espessura da coroideia com algumas doenças maculares.^{6,12,15} Mesmo no indivíduo saudável, foram descritas alterações circadianas na espessura da coroideia associadas a flutuações fisiológicas da PA.²

No que respeita à variação da espessura da coroideia com a HD não encontramos consenso na literatura. Alguns estudos reportam um aumento significativo da espessura da coroideia com a HD⁹, enquanto outros autores sugerem o contrário.^{8,11} Considerando a espessura da retina, encontramos igualmente resultados publicados contraditórios sobre o efeito da HD na espessura macular.¹⁶ Enquanto *Theodosiadis et al.* sugeriu que a espessura macular diminui com a HD em doentes com edema macular diabético,¹⁷ *Auyanetet al.* propõe que a HD possa não ter impacto significativo na espessura foveal.¹⁸

O estudo da resposta de tecidos altamente vascularizados como a retina e coroideia a estas alterações hemodinâmicas pode permitir melhorar o conhecimento da fisiologia da circulação ocular, envolvida em inúmeras patologias.

OBJECTIVO

Neste contexto, e tendo em conta os diferentes resultados encontrados na literatura, o objectivo do nosso trabalho foi avaliar as alterações a curto-prazo da espessura da coroideia e da retina em resposta ao estímulo hemodinâmico induzido pela HD, em doentes com DRCT, bem como a relação entre estas alterações oftalmológicas e os parâmetros hemodinâmicos sistémicos.

MÉTODOS

17 doentes com DRCT (estádio 5D: *clearance* creatinina < 15 mL/min/1.73m²) em programa regular de hemodiálise no Serviço de Nefrologia e Transplantação do Hospital de Santa Maria foram incluídos de forma prospectiva. Este estudo foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsínquia, tendo sido previamente aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Lisboa Norte. Foi obtido consentimento informado escrito de todos os doentes após terem sido explicados os procedimentos aos quais seriam sujeitos.

Os critérios de inclusão foram: idade superior a 18 anos, equivalente esférico e cilíndrico entre ± 3 dioptrias

(D), ausência de história de doença oftalmológica prévia tal como glaucoma, uveíte, degenerescência macular relacionada com a idade ou retinopatia diabética submetida a tratamento com fotocoagulação e melhor acuidade visual (AV) superior a 20/200. Os critérios de exclusão incluíram a presença de doença querática ou lenticular que impedisse a medição da PIO e/ou a obtenção de imagens retinianas com OCT, fotocoagulação da retina, injeção intravítrea ou cirurgia ocular pregressa, excepto facoemulsificação sem complicações. De modo a excluir variações diurnas da espessura da coroideia e PIO, apenas foram incluídos doentes que realizassem sessão matinal de HD.

PROTOCOLO

Os doentes incluídos realizaram entre 3,5 a 4,5 horas de HD por sessão, 3 vezes por semana com dialisadores de alto fluxo com uma taxa de fluxo sanguíneo de 400 ml/min sob controlo da PA e do peso seco corporal. Os doentes foram avaliados na segunda sessão de HD da semana. Foram usadas medições de PA, frequência cardíaca (FC) e peso corporal imediatamente antes e após a sessão de HD. A alteração de peso corporal representa a quantidade de fluido removido durante a HD. As medições de PA e FC foram realizadas com um esfigmomanómetro electrónico hospitalar, devidamente calibrado.

Foi realizada uma avaliação oftalmológica completa incluindo: melhor AV corrigida, medição de PIO e aquisição de EDI SD-OCT macular imediatamente antes e após a sessão de HD. A medição da PIO foi efectuada com Tonopen®. A aquisição de imagem de OCT foi realizada sem dilatação pupilar farmacológica. Todos os *scans* foram obtidos pelo mesmo operador experiente com o Spectralis OCT (*software version 5.3*, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). Seguidamente, as imagens de EDI-OCT foram obtidas por um único operador com o aparelho Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) com o software versão 5.7.4 com EDI automático, através da aplicação do seguinte protocolo de aquisição: 2 linhas radiárias (vertical e horizontal, centradas na fóvea), com um scan de 5.8 mm e 100 *frames* por imagem/ scan 30° em modo *enhanced depth imaging*. Todas as imagens foram obtidas com sistema *eye-tracking* nas mesmas localizações antes e após a sessão de HD (com utilização das ferramentas *set-reference* e *follow-up* incluídas no *software*). Apenas foram consideradas imagens com *score* de qualidade superior a 20, tendo sido excluídas as imagens com qualidade insuficiente.

MEDIÇÕES NAS IMAGENS DE OCT

Para a medição da espessura da coroideia, apenas os scans horizontais foram considerados. A espessura da

coroideia foi medida em cada imagem (antes e após a sessão de HD) nas regiões subfoveal, a 1 mm nasal e temporal ao centro da fóvea pelo mesmo operador, duas vezes consecutivas com uma semana de intervalo e de forma oculta em relação à primeira medição, tendo-se obtido a média dos valores obtidos das medições. Estudos prévios de repetibilidade desse mesmo observador já tinham sido realizados (e apresentados no 57º Congresso da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, em 2014) tendo sido obtidos resultados de concordância muito elevados expressos pelos valores de *intraclass correlation coefficient* e *concordance correlation coefficient* superiores a 95% nas mesmas localizações estudadas. A espessura da coroideia foi definida como a distância da linha hiperreflectiva da membrana de Bruch à linha hiperreflectiva interna da interface coroideia-esclera. As medições foram realizadas com uma ferramenta manual incluída no *software* (*caliper*) movendo a linha de referência dos limites da retina aos da coroideia. A espessura retiniana foi medida usando a ferramenta de segmentação automática do aparelho de SD-OCT *Spectralis*.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A normalidade da distribuição dos valores obtidos foi verificada com o teste de normalidade de Skewness e Kurtosis, admitindo $p < 0,05$. O teste t para amostras emparelhadas foi utilizado para comparar parâmetros sistêmicos hemodinâmicos e variáveis oculares. Para analisar a relação entre parâmetros oculares e sistêmicos antes e após a sessão de HD utilizaram-se métodos de regressão linear univariada e multivariada, com recurso ao *software* estatístico STATA v. 13.0 (StataCorp. 2013. *StataStatistical Software: Release 13*. College Station, TX: StataCorp LP).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DOS DOENTES

Um total de 31 olhos de 17 doentes foram incluídos no nosso estudo. Destes doentes, 9 eram do sexo feminino e a média de idades dos doentes estudados foi $46,94 \pm 7,5$ anos (mínimo: 28 e máximo: 60). As causas de DRCT dos doentes incluídos foram as seguintes: glomeruloesclerose segmentar focal relacionada com a DM tipo II (n=1), HTA (n=5), mieloma múltiplo (n=2), nefropatia do vírus da imunodeficiência humana (VIH) (n=1) e etiologia não especificada (n=8). A Tabela 1 sumariza as características clínicas e demográficas dos doentes. Saliente-se que a totalidade dos doentes incluídos eram de raça negra. 3 doentes tinham diagnóstico de diabetes mellitus (DM) e a média do tempo de HD era $18,35 \pm 14,8$ meses (mínimo: 0; máximo: 41).

Tabela 1 | Características demográficas da população estudada.

Variável		Mínimo	Máximo
Idade (anos)	$46,94 \pm 7,5$	28	60
Sexo feminino	9 (52,94%)		
Raça Negra	17 (100%)		
Olhos direitos	16		
Diabetes Mellitus	3 (17,65%)		
Hipertensão	5 (29,41%)		
Duração de HD (meses)	$18,35 \pm 14,8$	0	41

PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA ANTES E APÓS HD

Os resultados relativos aos valores de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) antes e após a sessão de HD, bem como os valores de teste-t (valor t e valor p) para amostras emparelhadas relativos às diferenças encontradas antes e após a sessão HD estão expressos na Tabela 2. Não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os valores de PAS, PAD ou FC antes e após a sessão de HD ($p > 0,05$).

Tabela 2 | Valores De PAD, PAD e FC antes e após a sessão de HD.

Variável	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (batimentos por minuto)
Antes da sessão de HD	$139,35 \pm 6,3$	$81,65 \pm 4,0$	$75,24 \pm 14,1$
Após a sessão de HD	$143,65 \pm 4,6$	$77,00 \pm 3,9$	$71,35 \pm 3,0$
t	-0.6	0.8	1.40
p	0.56	0.43	0.18

PESO CORPORAL (EM KG)

Os valores de peso corporal em kg estão sumarizados na Tabela 3. O peso corporal antes de sessão de HD foi estatisticamente superior ao peso corporal após a sessão de HD ($t(16) = 0,09$, $p < 0,001$).

Tabela 3 | Peso corporal em kg antes e após a sessão de HD.

Peso corporal (kg)		t(16)	p
Momento	Antes da sessão de HD	$68,85 \pm 4,3$	0.09
	Após a sessão e HD	$66,76 \pm 4,2$	< 0.001

PRESSÃO INTRA-OCULAR

A alteração da PIO medida em mmHg com Tonopen® (t) com a realização de HD não foi estatisticamente significativa, resultados que estão sumarizados na Tabela 4.

Tabela 4 | Pressão intra-ocular em mmHg antes e após a sessão de HD.

Pressão intra-ocular (em mmHg)		t(31)	p	
Momento	Antes da sessão de HD	14.81 ± 0.6	-1.57	0.126
	Após a sessão e HD	15.88 ± 0.5		

EFEITO DA HD NA ESPESSURA DA COROIDEIA

As figuras 1 e 2 mostra imagens representativas das medições realizadas com EDI-SD-OCT antes e após a HD, respectivamente.

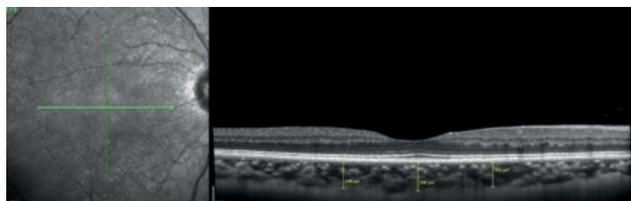


Fig. 1 | Imagem de Scan EDI-OCT macular horizontal antes da HD.

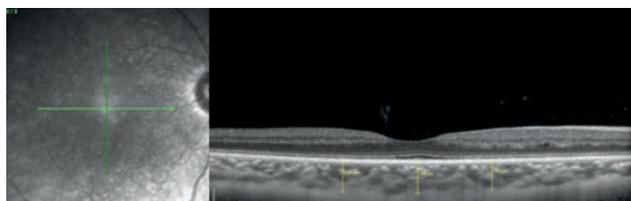


Fig. 2 | Imagem de Scan EDI-OCT macular horizontal após a HD.

As Tabelas 5, 6 e 7 demonstram os valores de espessura da coroideia subfoveal antes e após a HD na região subfoveal, a 1000 µm nasal e temporal do centro da fóvea, respectivamente. A espessura da coroideia foi medida pelo mesmo

Tabela 5 | Valores de espessura da coroideia subfoveal antes e após a HD.

Espessura da coroideia subfoveal (média de duas medições consecutivas pelo mesmo operador)					
Diferença valor após HD – antes HD		t(31)	p		
Momento	Antes da sessão de HD	249.45 ± 12.1	16,90	-3.00	0.005
	Após a sessão e HD	266.35 ± 12.2			

Tabela 6 | Valores de espessura de coroideia a 1 mm nasal à fóvea antes e após a HD.

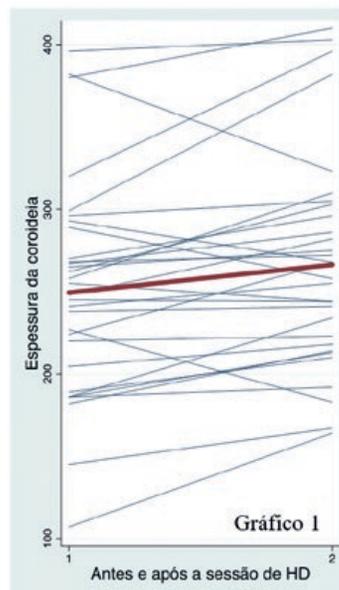
Espessura da coroideia a 1000 µm nasal ao centro da fóvea (média de duas medições consecutivas pelo mesmo operador)					
Diferença valor após HD – antes HD		t(31)	p		
Momento	Antes da sessão de HD	221.90 ± 12.8	26.19	-4.82	< 0.005
	Após a sessão e HD	248.10 ± 13.1			

Tabela 7 | Valores de espessura de coroideia a 1 mm temporal à fóvea antes e após a HD.

Espessura da coroideia a 1000 µm temporal ao centro da fóvea (média de duas medições consecutivas pelo mesmo operador)					
Diferença valor após HD – antes HD		t(31)	p		
Momento	Antes da sessão de HD	242.23 ± 11.7	29.06	-1.27	0.212
	Após a sessão e HD	271.29 ± 26.2			

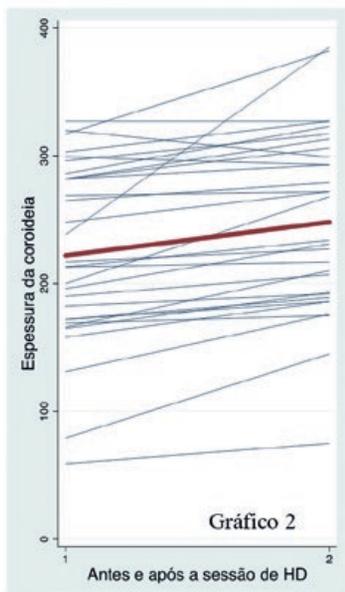
operador experiente, tendo-se obtido a média de duas medições consecutivas medidas com uma semana de intervalo sem conhecimento da medição anterior. As espessura da coroideia subfoveal e a espessura da coroideia a 1000 µm nasal ao centro da fóvea tornaram-se mais elevadas 16.90 e 26.19 µm, respectivamente, após a sessão de HD, valores que foram estatisticamente significativos (p < 0.05). A 1000 µm temporal ao centro da fóvea verificou-se a mesma tendência; contudo, o aumento de espessura de 29.06 µm após a sessão de HD a 1000 µm ao centro da fóvea não foi significativo do ponto de vista estatístico (p = 0.212).

Os Gráficos 1, 2 e 3 (spaghetti plots) fornecem informação individual das alterações na espessura da coroideia

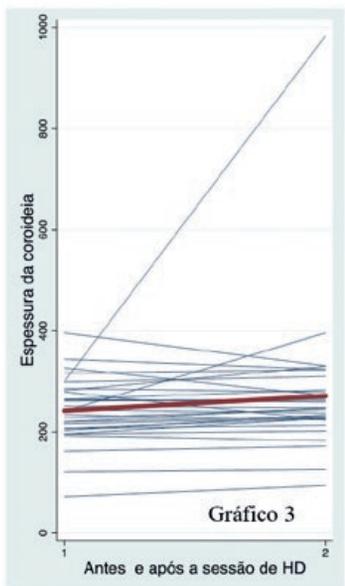


Graf. 1 |

Plot em “espaguete” das alterações individuais da espessura da coroideia subfoveal antes e após a sessão de HD.



Graf. 2 | Plot em “esparquete” das alterações individuais da espessura da coroideia a 1 mm nasal ao centro da fóvea antes e após a sessão de HD.



Graf. 3 | Plot em “esparquete” das alterações individuais da espessura da coroideia a 1 mm temporal ao centro da fóvea antes e após a sessão de HD.

em cada olho estudado. Estes mostram que as alterações foram diferentes considerando olhos individuais mas com uma tendência global para o aumento da espessura da coroideia após a HD em todas as localizações.

EFEITO DA HD NA ESPESSURA CENTRAL DA MÁCULA

A Figura 3 demonstra a medição automática da espessura da retina na região macular central incluída no software do OCT-Spectralis.

A espessura central da mácula, medida automaticamente através do software do OCT Spectralis, manteve-se

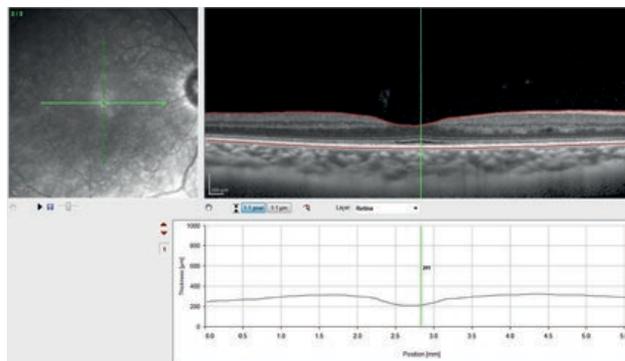


Fig. 3 | Imagem de software automático de medição da espessura da retina na região macular central.

praticamente inalterada antes e após a sessão de HD, como se pode verificar na Tabela 8.

Tabela 8 | Valores de espessura central da mácula antes e após a HD.

Espessura central da mácula (média de duas medições consecutivas pelo mesmo operador)					
		Diferença valor após HD – antes HD		t(31)	p
Momento	Antes da sessão de HD	214.81 ± 6.11	0	0.00	1.0
	Após a sessão e HD	214.81 ± 5.8			

ASSOCIAÇÃO ENTRE AS ALTERAÇÕES NA ESPESSURA DA COROIDEIA COM CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ANALISADA

A alteração da espessura da coroideia subfoveal, a 1 mm nasal e temporal ao centro da fóvea não se relacionou significativamente com a duração da HD destes doentes ($p=0.36, 0.36, 0.20$, respectivamente). A idade mais avançada foi relacionada positivamente com um maior aumento na espessura da coroideia subfoveal e nasal, embora não de forma estatisticamente significativa ($p=0.08$ e 0.17 , respectivamente). Não encontramos diferenças estatisticamente significativa entre o grau de aumento da espessura da coroideia com a HD e o género do doente ($p=0.99, 0.64, 0.88$, respectivamente para a localização subfoveal e 1 mm nasal e temporal ao centro da fóvea). Não encontramos diferenças estatisticamente significativa entre o grau de aumento da espessura da coroideia e a presença ou não de DM ($p=0.07, 0.47, 0.19$, respectivamente para a localização subfoveal e 1 mm nasal e temporal ao centro da fóvea).

ASSOCIAÇÕES ENTRE AS ALTERAÇÕES NA ESPESSURA DA COROIDEIA E A VARIAÇÃO DO PESO E DA PA ANTES E APÓS A HD

Foram estudadas as associações entre as alterações

Tabela 9 | Valor p da associação entre o aumento da espessura da coroideia e parâmetros sistêmicos antes e após a HD.

Valor p da associação entre o aumento da espessura da coroideia e peso corporal inicial, variação do peso corporal e variação de PAS e PAD antes e após a sessão de HD				
Valor p da associação				
Localização				
		Subfoveal	A 1 mm nasal à fóvea	A 1 mm temporal à fóvea
Variável relacionada com variação da espessura da coroideia	Peso corporal inicial	0.65	0.37	0.51
	Diminuição do peso corporal inicial	0.54	0.98	0.66
	Alteração da PAS	0.29	0.17	0.42
	Alteração da PAD	0.08	0.08	0.11

da espessura da coroideia e de outros parâmetros antes e após a HD (Tabela 9).

O aumento da espessura da coroideia não se relacionou de forma estatisticamente significativa com o peso nem com as pressões arteriais sistólica e diastólica em nenhuma das três localizações estudadas.

DISCUSSÃO

Os doentes com DRCT podem ser tratados com recurso a diferentes técnicas substitutivas da função renal. Na HD ocorre difusão de solutos através de uma membrana semipermeável, visando a remoção de água e substâncias urémicas bem como o controlo da composição eletrolítica do sangue em circulação. Como consequência, durante uma sessão de hemodiálise ocorre alteração de vários parâmetros sistêmicos, tal como a PA, peso corporal, osmolaridade sérica e pressão osmótica colóide.^{8,19}

A variação da PA não é linear em todos os doentes, estando os mecanismos envolvidos incompletamente compreendidos. Na generalidade dos doentes ocorre diminuição da PA como consequência da redução da volémia. Contudo, está descrito o seu aumento em cerca de 15% dos doentes sob HD crónica. Para esta variabilidade de resposta contribuem a actividade de vários eixos neuro-endócrinos, tais como o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o sistema nervoso autónomo simpático e parassimpático e células endoteliais, bem como a técnica dialítica empregue.^{20,21} No nosso estudo, verificou-se que a PA sistólica aumentou de 139.35 ± 6.3 para 143.65 ± 4.6 , embora de forma não significativa ($p=0.56$), quando medida antes e após realização de sessão de HD, o que poderá ser explicado pelos mecanismos supracitados.

Apesar de o grau de alterações e tendências serem diferentes individualmente, a espessura da coroideia mostrou tendência a aumentar na maioria dos olhos após a HD (Gráfico 1, 2 e 3). Os nossos resultados corroboram um estudo de Jung *et al.* que demonstra igualmente aumento significativo da espessura coroideia antes e após uma sessão de HD. Para além de medições da espessura da coroideia subfoveal, estes autores analisaram igualmente as alterações da densidade extravascular da coroideia de forma quantitativa com um *software* específico. Estes autores concluíram que, após uma sessão de HD, existe o aumento da densidade extravascular da coroideia. Uma das explicações para este resultado poderá estar relacionada com a alta permeabilidade dos vasos coroideus que, como se sabe, são fenestrados abaixo da membrana de Bruch.⁹ Assim, é possível existir *leakage* de macromoléculas como albumina e de pequenas moléculas como glicose e/ou aminoácidos através destes vasos. Após a HD, a remoção de fluidos pode aumentar a concentração intravascular de moléculas como proteínas e glicose, que conseguem extravasar através das fenestrações dos vasos coroideus para o espaço extravascular, aumentando a densidade extravascular da coroideia.

Outra possível explicação para as alterações encontradas relaciona-se com capacidade de autorregulação dos vasos coroideus. De acordo com a literatura actualmente disponível, a variação circadiana da espessura da coroideia pode ser explicada pela autorregulação vascular da coroideia que ocorre em resposta à variação circadiana e fisiológica da PA sistémica. Assim, como resposta à diminuição do volume sanguíneo ocular decorrente da depleção de fluidos intravascular que ocorre na HD, poderá ocorrer uma vasodilatação em resposta a uma pressão de perfusão mais baixa. Estes mecanismos poderão estar na base

das alterações que encontramos. De facto, há autores que demonstram que a autorregulação ou barorregulação da coroideia podem compensar as flutuações da PA.⁶ Até à data, foram propostas duas teorias que explicam a autorregulação da coroideia: a teoria miogénica e a neuronal. De acordo com a primeira, existe um mecanismo miogénico que provoca constrição arteriolar do músculo liso em resposta à alteração da pressão de perfusão. Por outro lado, a teoria neuronal propõe uma vasoconstrição mediada pelo sistema nervoso simpático em resposta a PA elevada ou vasodilatação mediada pelo sistema nervoso parassimpático em resposta a PA baixa.^{22,23} Outro trabalho de estudo da circulação coroideia demonstrou uma correlação muito significativa dos diâmetros dos vasos coroideia e da espessura coroideia, corroborando esta hipótese.²⁴ Finalmente, há que referir um trabalho que demonstrou o aumento da espessura coroideia em resposta à administração sistémica de um inibidor da fosfodiesterase-5, o sildenafil, pelo presumível efeito vasodilatador do óxido nítrico que relaxa o músculo liso.²⁵

Trabalhos anteriores mostraram alterações do fluxo sanguíneo da coroideia secundário a aumento da resistência vascular da coroideia em contexto de doenças sistémicas indutoras de microangiopatia, nomeadamente DM, comorbidade bastante prevalente na população analisada.²⁶ É de admitir que a capacidade de autorregulação destes doentes seja inferior à de indivíduos saudáveis, pela profunda alteração do funcionamento neuro-endócrino induzido pela DM. Acresce ainda o efeito da rapidez e da amplitude da variação tensional durante os tratamentos dialíticos, comparativamente à variabilidade circadiana fisiológica.

Salientam-se dois estudos publicados, de *Kal. et al.* e de *Yang et al.* que apresentam resultados contraditórios aos por nós aqui reportados, isto é, diminuição da espessura da coroideia após uma sessão de HD. Ambos os grupos de autores mencionados atribuem a redução da espessura da coroideia à diminuição do volume sanguíneo ocular decorrente da depleção de fluidos intravascular que ocorre na HD, e que pode levar a diminuição do volume sanguíneo ocular, com diminuição do leito vascular coroideu e consequentemente da sua espessura, dado tratar-se de um tecido “cavernoso”.²⁷

Atendendo à discordância dos resultados já publicados na literatura e ao conhecimento incompleto dos mecanismos reguladores da espessura da coroideia fisiológica e patológica, não é possível determinar ainda uma teoria explicativa consensual para os resultados obtidos e os previamente publicados.

No que respeita a alteração da espessura da retina, um estudo de *Azem et al.*¹⁶ em doentes diabéticos com

e sem retinopatia diabética demonstrou, tal como os nossos resultados, ausência de alterações estatisticamente significativas na mesma antes e após a sessão de HD. Estes autores sugerem que as alterações hemodinâmicas induzidas por um estímulo como a HD não são suficientes para causar alterações na espessura da retina. *Yang et al.*⁸ estudaram o volume macular em doentes com DRCT, sendo 9 dos 34 doentes diabéticos, não tendo igualmente encontrado diferenças estatisticamente significativas entre os valores antes e após a sessão de HD, sugerindo que a DM influencie a resposta vascular das estruturas oculares, nomeadamente a nível endotelial, à semelhança do que ocorre nos restantes vasos.

Como limitações do nosso trabalho referimos a dimensão da amostra e o facto de, tratando-se de um estudo de resposta vascular de um tecido, os doentes estudados não terem olhos saudáveis. De facto, todos tinham patologia sistémica que pode interferir com a circulação sistémica, nomeadamente a ocular. Contudo, nenhum doente incluído no estudo tinha retinopatia com necessidade de tratamento activo. Finalmente, há a referir o facto de não ter sido considerado o comprimento axial dos olhos incluídos ou a variação da osmolaridade sérica, que podem influenciar a espessura da coroideia.⁶

Não obstante, salientamos positivamente a técnica de aquisição de imagens, feita com a modalidade EDI do SD-OCT, que permite imagens de excelente qualidade de tecidos localizados profundamente como a coroideia^{4,5,14} bem como os resultados prévios de medidas de concordância de medições manuais da coroideia feitas pelo nosso grupo de trabalho.

Em conclusão, a espessura da coroideia tornou-se mais elevada após a sessão de HD, não tendo ocorrido diferenças significativas na espessura da retina. Após a HD, alterações nos parâmetros hemodinâmicos, tais como a PA sistólica, podem conduzir a vasodilatação compensatória e consequente espessamento deste tecido em imagens de EDI SD-OCT. De acordo com os dados consultámos, este é um estudo ímpar sobre variação da coroideia com a HD, por ter sido realizado exclusivamente em indivíduos de raça negra. São necessários mais estudos para avaliar as alterações que podem ocorrer em várias condições oculares patológicas após a HD em doentes com DRCT.

REFERÊNCIAS

1. Grieshaber MC, Mozaffarieh M, Flammer J. What Is the Link Between Vascular Dysregulation and Glaucoma? *Surv Ophthalmol.* 2007;52(6 SUPPL.):144–54.

- Jung JW, Chin HS, Lee DH, Yoon MH, Kim NR. Changes in subfoveal choroidal thickness and choroidal extravascular density by spectral domain optical coherence tomography after haemodialysis: a pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2013 Nov;
- Patel PJ, Chen FK, Ikeji F, Xing W, Bunce C, Da Cruz L, et al. Repeatability of Stratus Optical Coherence Tomography Measures in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Mar;49(3):1084–8.
- Rahman W, Chen FK, Yeoh J, Patel P, Tufail A, Da Cruz L. Repeatability of Manual Subfoveal Choroidal Thickness Measurements in Healthy Subjects Using the Technique of Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Apr;52(5):2267–71.
- Branchini L, Regatieri C V., Flores-Moreno I, Baumann B, Fujimoto JG, Duker JS. Reproducibility of Choroidal Thickness Measurements Across Three Spectral Domain Optical Coherence Tomography Systems. *Ophthalmology*. 2012 Jan;119(1):119–23.
- Usui S, Ikuno Y, Akiba M, Maruko I, Sekiryu T, Nishida K, et al. Circadian changes in subfoveal choroidal thickness and the relationship with circulatory factors in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):2300–7.
- Chhablani J, Barteselli G, Wang H, El-Emam S, Kozak I, Doede AL, et al. Repeatability and Reproducibility of Manual Choroidal Volume Measurements Using Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Apr;53(4):2274–80.
- Yang SJ, Han YH, Song G Il, Lee CH, Sohn SW. Changes of choroidal thickness, intraocular pressure and other optical coherence tomographic parameters after haemodialysis. *Clin Exp Optom*. 2013;96(5):494–9.
- Jung JW, Chin HS, Lee DH, Yoon MH, Kim NR. Changes in subfoveal choroidal thickness and choroidal extravascular density by spectral domain optical coherence tomography after haemodialysis: a pilot study. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2014;98(2):207–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24187052>
- Jung JW, Yoon MH, Lee SW, Chin HS. Effect of hemodialysis (HD) on intraocular pressure, ocular surface, and macular change in patients with chronic renal failure: Effect of hemodialysis on the ophthalmologic findings. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(1):153–62.
- Ulas F, Dogan U, Keleş A, Ertlav M. Evaluation of choroidal and retinal thickness measurements using optical coherence tomography in non-diabetic haemodialysis patients.
- Ouyang Y, Heussen FM, Mokwa N, Walsh AC, Durbin MK, Keane PA, et al. Spatial Distribution of Posterior Pole Choroidal Thickness by Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Sep;52(9):7019–26.
- Sim DA, Keane PA, Mehta H, Fung S, Zarranz-Ventura J, Fruttiger M, et al. Repeatability and Reproducibility of Choroidal Vessel Layer Measurements in Diabetic Retinopathy Using Enhanced Depth Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Apr;54(4):2893–901.
- Shao L, Xu L, Chen CX, Yang LH, Du KF, Wang S, et al. Reproducibility of Subfoveal Choroidal Thickness Measurements with Enhanced Depth Imaging by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jan;54(1):230–3.
- Kim JH, Kang SW, Kim JR, Kim SJ. Variability of subfoveal choroidal thickness measurements in patients with age-related macular degeneration and central serous chorioretinopathy. *Eye*. 2013;27(7):809–15.
- Azem N, Spierer O, Shaked M, Neudorfer M. Effect of Hemodialysis on Retinal Thickness in Patients with Diabetic Retinopathy , with and without Macular Edema , Using Optical Coherence Tomography. 2014;2014.
- Theodossiadis PG, Theodoropoulou S, Neamonitou G, Grigoropoulou V, Liarakos V, Triantou E, et al. Hemodialysis-Induced Alterations in Macular Thickness Measured by Optical Coherence Tomography in Diabetic Patients with End-Stage Renal Disease. *Ophthalmologica*. 2012;227.
- Auyanet I, Rodríguez LJ, Bosch E, Sánchez a Y, Esparza N, Lago MM, et al. Measurement of foveal thickness by optical coherence tomography in adult haemodialysis patients with diabetic nephropathy. *Nefrologia*. 2011;31(1):66–9.
- Stibor V, Merta M, Lachmanová J. Changes in intraocular pressure during hemodialysis and hemofiltration. *Cesk Oftalmol*. 1992;48(3):161–6.
- Cirit M, Akçiçek F, Terzioğlu E, Soydaş C, Ok E, Ozbaşı CF, et al. “Paradoxical” rise in blood pressure during ultrafiltration in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10(8):1417–20.
- Chou K-J, Lee P-T, Chen C-L, Chiou C-W, Hsu C-Y, Chung H-M, et al. Physiological changes during hemodialysis in patients with intradialysis hypertension. *Kidney Int*. 2006;69(10):1833–8.
- Polska E, Simader C, Weigert G, Doelemeyer A, Kolodjaschna J, Scharmann O, et al. Regulation of choroidal blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(8):3768–74.

23. Kiel JW. Choroidal myogenic autoregulation and intraocular pressure. *Exp Eye Res.* 1994;58(5):529–43.
24. Tanabe H, Ito Y, Iguchi Y, Ozawa S, Ishikawa K, Terasaki H. Correlation between cross-sectional shape of choroidal veins and choroidal thickness. *Jpn J Ophthalmol.* 2011;55(6):614–9.
25. Vance SK, Imamura Y, Freund KB. The effects of sildenafil citrate on choroidal thickness as determined by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina.* 2011;31(2):332–5.
26. Nagaoka T, Kitaya N, Sugawara R, Yokota H, Mori F, Hikichi T, et al. Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(8):1060–3.
27. Kal, A. Küçükerdönmez, C. Karalezli, A. Kal, O.

Yilmaz G. No Title. In: Evaluation of foveal and choroidal thickness changes in adult haemodialysis patients using spectral-domain optical coherence tomography. Istanbul, Turkey: COPHY (Controversies in Ophthalmology); 2012.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Trabalho não publicado cedendo os direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.

CONTACTO

Inês Leal

e-mail: inescardosleal@gmail.com