

UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade de Ciências da Saúde



Retinopatia Diabética: Uma Revisão Bibliográfica

*Tiago André Andrade Rebelo
Covilhã, Junho de 2008*

Dissertação realizada para obtenção do Grau de Mestre em Medicina



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade de Ciências da Saúde

**RETINOPATIA DIABÉTICA:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

POR

TIAGO ANDRÉ ANDRADE REBELO

Junho de 2008

Dissertação realizada para obtenção do Grau de Mestre em Medicina pela Universidade da Beira Interior, sob a orientação do Prof. Doutor Miguel Castelo Branco Craveiro de Sousa.

À minha namorada, Inês, por toda a paciência e compreensão ao longo dos últimos anos.

Aos meus pais, Arminda e Domingos, pelo sacrifício realizado para me proporcionarem este momento.

Ao meu irmão, o meu melhor amigo.

A Deus, presente em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao meu tutor, Dr. Miguel Castelo Branco, pelo incentivo, orientação e conhecimentos transmitidos durante a realização deste trabalho.

Ao meu irmão, Dr. Marco Rebelo, à Dra. Manuela Fontoura e ao Dr. João Paulo Oliveira pela disponibilidade e ajuda prestadas. Muito obrigado!

À minha namorada, Inês Fontoura de Oliveira, presente em todas as etapas deste Mestrado, abdicando muitas vezes do seu tempo para me auxiliar.

Covilhã, Junho de 2008

SUMÁRIO

A diabetes mellitus representa um dos maiores desafios mundiais de saúde, devido à sua prevalência crescente e à elevada morbidade e mortalidade resultante das suas inúmeras complicações.

Nos países desenvolvidos a retinopatia diabética é a complicação microvascular mais frequente e a principal causa de diminuição da acuidade visual e cegueira não traumática nas pessoas em idade activa.

Fez-se uma revisão bibliográfica sobre retinopatia diabética utilizando como base livros temáticos e motores de busca na internet como o *Pubmed*.

O desenvolvimento e progressão da retinopatia diabética estão relacionados com a presença de factores de risco como a duração da doença, idade do paciente, hipertensão arterial, dislipidémia, presença de nefropatia e gravidez. O tabagismo, obesidade, consumo de álcool e sedentarismo aparentemente não se encontram relacionados com esta complicação.

Na patogenia da retinopatia diabética estão envolvidos diversos mecanismos, entre eles a acumulação de sorbitol, desequilíbrio da auto-regulação do fluxo sanguíneo, acumulação de produtos finais de glicação e aumento de factores de crescimento. Todos eles têm em comum a presença de hiperglicemia crónica.

A retinopatia diabética cursa com diferentes estádios clínicos, que vão desde a retinopatia diabética não proliferativa, caracterizada pela presença de microaneurismas, até à retinopatia diabética proliferativa, na qual ocorre a proliferação de neovasos como resultado de hipóxia tecidual prolongada.

A terapêutica cirúrgica por fotocoagulação e, em alguns casos por vitrectomia, é a única reconhecida como eficaz para o tratamento da retinopatia.

Até ao momento, nenhum agente farmacológico se mostrou capaz de prevenir, retardar ou reverter a retinopatia diabética.

Tendo em conta que o tratamento é parcialmente eficaz, a prevenção através do controlo dos factores de risco e da aplicação de programas de rastreio permite uma menor perda da acuidade visual nestes pacientes, uma diminuição do número de casos de cegueira e um aumento das poupanças para os sistemas de saúde.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	1
MATERIAL E MÉTODOS.....	8
COMPLICAÇÕES OFTALMOLÓGICAS DA DIABETES MELLITUS	10
HISTÓRIA DA RETINOPATIA DIABÉTICA.....	14
FACTORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO E PROGRESSÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA	16
Duração da Doença.....	17
Idade	18
Hiperglicemia	18
Hipertensão Arterial	20
Dislipidemia	21
Nefropatia Diabética.....	22
Gravidez.....	22
Factores de Risco Não Consistentes.....	23
Factores de Risco Genéticos.....	24
FISIOPATOLOGIA DA RETINOPATIA DIABÉTICA	25
Acumulação de Sorbitol	25
Auto-regulação do Fluxo Sanguíneo Retiniano.....	26
Acumulação de Produtos Finais de Glicação	27
Aumento de Factores de Crescimento	27
CLASSIFICAÇÃO E HISTÓRIA NATURAL DA RETINOPATIA DIABÉTICA.....	29
Retinopatia Diabética Não Proliferativa.....	30
Retinopatia Diabética Pré-proliferativa.....	34
Retinopatia Diabética Proliferativa	35
DIAGNÓSTICO.....	38
Retinografia	39
Angiografia com Fluoresceína.....	39
Ultrassonografia	40
Tomografia de Coerência Óptica.....	40

REFERENCIAÇÃO	41
TRATAMENTO DA RETINOPATIA DIABÉTICA.....	42
Tratamento Cirúrgico e Fotocoagulação	42
Tratamento Médico.....	45
Anti-Agregantes Plaquetares	45
Inibidores da Angiogénese	45
IECA's	46
Inibidores da Aldose Reductase	46
PREVENÇÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA	47
Prevenção de Factores de Risco Modificáveis	47
Rastreio.....	48
CONCLUSÃO.....	51
BIBLIOGRAFIA	53

ÍNDICE DE TABELAS, GRÁFICOS, ESQUEMAS E FIGURAS

Tabela 1: Critérios de diagnóstico da diabetes mellitus	4
Gráfico 1: Número de pessoas com diabetes mellitus no ano 2000 e aumento previsto para 2030.....	5
Tabela 2: Principais alterações oculares na diabetes mellitus	10
Gráfico 2: Causas de cegueira mais frequentes em todo o mundo.....	11
Tabela 3: Prevalência da retinopatia diabética e edema macular no estudo de 1993 e no de 2005	12
Tabela 4: Factores de risco associados à retinopatia diabética identificados nos principais estudos epidemiológicos efectuados	16
Gráfico 3: Percentagem de retinopatia diabética de acordo com a duração da doença em pacientes com idade inferior a 30 anos e tratados com insulina (DM tipo 1) e pacientes com idade superior a 30 anos que não são tratados com insulina (DM tipo 2)	17
Gráfico 4: Incidência cumulativa de retinopatia diabética proliferativa em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 com retinopatia diabética não proliferativa que receberam tratamento convencional ou controlo intensivo da glicemia.....	19
Esquema 1: Via do sorbitol na doença microvascular diabética	26
Tabela 5: Classificação da retinopatia diabética	29
Figura 1: Retinografia de paciente com alterações típicas de retinopatia diabética não proliferativa, nomeadamente microaneurismas e hemorragias	30
Figura 2: Angiografia com fluoresceína mostrando pontos fluorescentes (microaneurismas) e difusão de fluoresceína para a zona em redor das lesões (hemorragias).....	31
Figura 3: Nesta retinografia é possível observar numerosos exsudados duros, exsudados algodinosos e hemorragias	32
Figura 4: Tomografia de coerência óptica de mácula normal	33
Figura 5: Tomografia de coerência óptica apresentando edema difuso da mácula.....	34

Figura 6: Retinografia e angiografia mostrando áreas de anomalia microvascular intra-retinianas e extensa formação de contas de colares venosas	35
Figura 7: Neovascularização do disco óptico com presença de proliferação fibrosa	36
Figura 8: Hemorragia pré-retiniana e vítrea como complicação séria da neovascularização	37
Gráfico 5: Taxa cumulativa de perda severa da acuidade visual (AV) em olhos não tratados com edema macular e em olhos tratados com fotocoagulação.....	43
Tabela 6: Recomendações da <i>American Diabetes Association</i> para adultos com diabetes mellitus	48
Tabela 7: Recomendações de exame oftalmológico em pacientes com diabetes mellitus	50

ABREVIATURAS E SIGLAS UTILIZADAS NO TEXTO

- AVC:** Acidente Vascular Cerebral
- DCCT:** Diabetes Control and Complications Trial
- DGS:** Direcção Geral de Saúde
- DM:** Diabetes Mellitus
- ETDRS:** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
- EUA:** Estados Unidos da América
- FCS:** Faculdade de Ciências da Saúde
- HbA1c:** Hemoglobina Glicada
- HLA:** *Human Leukocyte Antigen*
- HTA:** Hipertensão Arterial
- IECA:** Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina
- IGF-1:** Factor de Crescimento *Insulina-Like 1*
- INS:** Inquérito Nacional de Saúde
- MS:** Médicos Sentinela
- OMS:** Organização Mundial de Saúde
- PKC:** Proteína Cinase C
- RD:** Retinopatia Diabética
- RDNP:** Retinopatia Diabética Não Proliferativa
- RDP:** Retinopatia Diabética Proliferativa
- RDpP:** Retinopatia Diabética Pré-Proliferativa
- TA:** Tensão Arterial
- TIV:** Acetato de Triancinolona Intravítreo
- UBI:** Universidade da Beira Interior
- UKPDS:** United Kingdom Prospective Diabetes Study
- VEGF:** Factor Vascular de Crescimento Endotelial
- WESDR:** Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é uma perturbação metabólica, caracterizada por um estado de hiperglicemia crónica devido a uma deficiência relativa ou absoluta na secreção de insulina, podendo-se associar a graus variáveis de insulinoresistência. Esta hiperglicemia crónica é responsável por diversas alterações do metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, e por um grande número de complicações (Alberti et al 1999).

Com a progressão da doença ao longo do tempo, as repercussões nos órgãos alvo tornam-se evidentes, nomeadamente na retina e rim. A hiperglicemia crónica é igualmente responsável de uma forma aguda pelo desenvolvimento de um quadro clínico que poderá incluir poliúria, polidipsia, polifagia, xerostomia e perda de peso (Duarte, 2002).

Na Declaração de St. Vincent, assinada em Itália em 1989, por representantes de saúde governamentais, e organizações de doentes de toda a Europa, a DM foi considerada como “um grave e crescente problema de saúde na Europa, sendo um problema de todas as idades e países”. É uma das 7 principais causas de morte na maioria dos países desenvolvidos (Perdigão *et al*, 2002).

Estima-se que em todo o mundo existam cerca de 135 milhões de diabéticos, com cerca de 6.3% da população dos Estados Unidos da América (EUA) afectada, sendo que acima dos 35 anos este valor passa para 8.1%. Em relação à Tolerância Reduzida à Glicose, estes números chegam aos 23%, afectando cerca de 18.2 milhões de pessoas, com cerca de 800000 novos casos de DM tipo 2 diagnosticados anualmente (Fong *et al* 2004).

Na Europa a taxa de prevalência é inferior, situando-se entre os 4 a 6%, no entanto julga-se que por cada diabético conhecido, existe outro por diagnosticar (Duarte, 2002).

A DM tipo 2 representa cerca de 90 a 95 % dos casos de diabetes, estando a sua prevalência situada à volta dos 3 a 10%, com uma taxa de incidência em crescimento constante. Quanto à DM tipo 1, a sua distribuição apresenta grande variação geográfica, com maiores taxas de incidência em países nórdicos europeus e na América do Norte. Sendo assim, a Finlândia apresenta cerca de 35 casos por 100000 habitantes, os EUA e Canada 20/100000, enquanto que o Reino Unido (10/100000) e a Península Ibérica (10/100000) apresentam taxas inferiores (Duarte, 2002).

Em Portugal não existem estudos representativos da prevalência da DM, sendo esta estimada através do Inquérito Nacional de Saúde (INS), do programa dos Médicos Sentinela (MS) e através dos portadores do Guia do Diabético. Estima-se que existam cerca de 500000 diabéticos em Portugal, o que corresponderia a uma prevalência de 6%. A DM é ainda responsável por cerca de 6% dos medicamentos tomados em Portugal (Instituto Nacional de Saúde, 2007). O INS refere taxas de prevalência auto-referida de 4.7% em 1995 e 6.7% em 2006, sendo que estes valores ultrapassavam os 10.5% em faixas etárias mais elevadas (Duarte, 2002). A rede dos MS obteve estimativas de incidência da DM em Portugal da ordem dos 2,5 por mil habitantes, valor que tem vindo a aumentar em ambos os sexos, até ao grupo etário entre os 65-74 anos (Gallego, 2001).

A prevalência nacional calculada através dos possuidores do Guia do Diabético nos portadores de cartão de utente do Serviço Nacional de Saúde, até 31-12-2001, era de 2,9% — num total nacional de 330011 identificações efectuadas nos centros de saúde (Gallego, 2001).

De acordo com os dados obtidos nos estudos DIAMOND da Organização Mundial de Saúde (OMS) e EURODIAB12, realizados na década de 90 a incidência da DM tipo 1 situar-se-ia, em Portugal, entre 5 e 9,9 casos por 100000 habitantes/ano (Direcção Geral de Saúde, 2007).

A taxa de mortalidade por DM tem vindo a aumentar em Portugal, registando um dos valores mais altos na Comunidade Europeia, com cerca de 25.1/100000. No entanto este valor pode estar significativamente subestimado, atendendo que nas certidões de óbito, em causas de morte por Doença Cardíaca, AVC e HTA fortemente associadas à DM, é muitas vezes omitida esta doença (Duarte, 2002).

A população que sofre de DM tem vindo a crescer em número, contribuindo para este facto factores genéticos e ambientais.

Segundo a Direcção Geral de Saúde (2007), vários factores estão associados a um maior risco de desenvolver DM:

- Excesso de peso ($IMC \geq 25$) e Obesidade ($IMC \geq 30$).
- Obesidade central ou visceral, $\text{♂} \geq 94$ cm e $\text{♀} \geq 80$ cm.
- Idade ≥ 45 anos se europeus e ≥ 35 anos se de outra origem/região do mundo.
- Vida sedentária.
- História familiar de diabetes, em primeiro grau.
- Diabetes gestacional prévia.
- História de doença cardiovascular prévia: doença coronária isquémica, doença cerebrovascular e doença arterial periférica.
- Hipertensão arterial (HTA).
- Dislipidémia.
- Intolerância à glicose em jejum e diminuição da tolerância à glicose, prévias.
- Consumo de fármacos que predisponha à diabetes.

Ao longo das últimas décadas maior importância tem sido dada ao diagnóstico precoce e ao tratamento atempado (Gallego, 2001). Com as alterações introduzidas nos critérios de diagnóstico da DM, é de esperar um aumento de doentes diabéticos diagnosticados em cerca de 1/3 ou mais (Tabela 1). Estes novos critérios proporcionam um diagnóstico e uma intervenção mais precoces na história natural da DM tipo 2, travando ou retardando o aparecimento das suas complicações crónicas (Direcção Geral de Saúde, 2002).

Tabela 1. Critérios de diagnóstico da DM (Direcção Geral de Saúde, 2002). PTGO: prova de tolerância à glicose oral.

DIAGNÓSTICO DE DIABETES (Plasma Venoso):

a) Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dl

ou

b) Sintomas clássicos + Glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl

ou

c) Glicemia ≥ 200 mg/dl, na PTGO com 75g de glicose, às 2 horas

NOTA: Na ausência de hiperglicemia inequívoca, associada a sintomas clássicos, estes critérios devem ser confirmados num segundo teste.

TOLERÂNCIA REDUZIDA À GLICOSE:

Glicemia em jejum < 126 mg/dl e às 2 horas (PTGO) ≥ 140 e < 200 mg/dl

ANOMALIA DA GLICEMIA EM JEJUM:

Glicemia em jejum ≥ 110 e < 126 mg/dl

Estudos desenvolvidos demonstram que o aumento da obesidade nas crianças poderá levar a uma verdadeira epidemia de DM tipo de 2 de início precoce no mundo ocidental, estimando-se o seu crescimento nos Países Desenvolvidos de 45 milhões de

casos em 2000 para cerca de 70 milhões em 2030 (Gráfico 1) (World Health Organization, 2006).

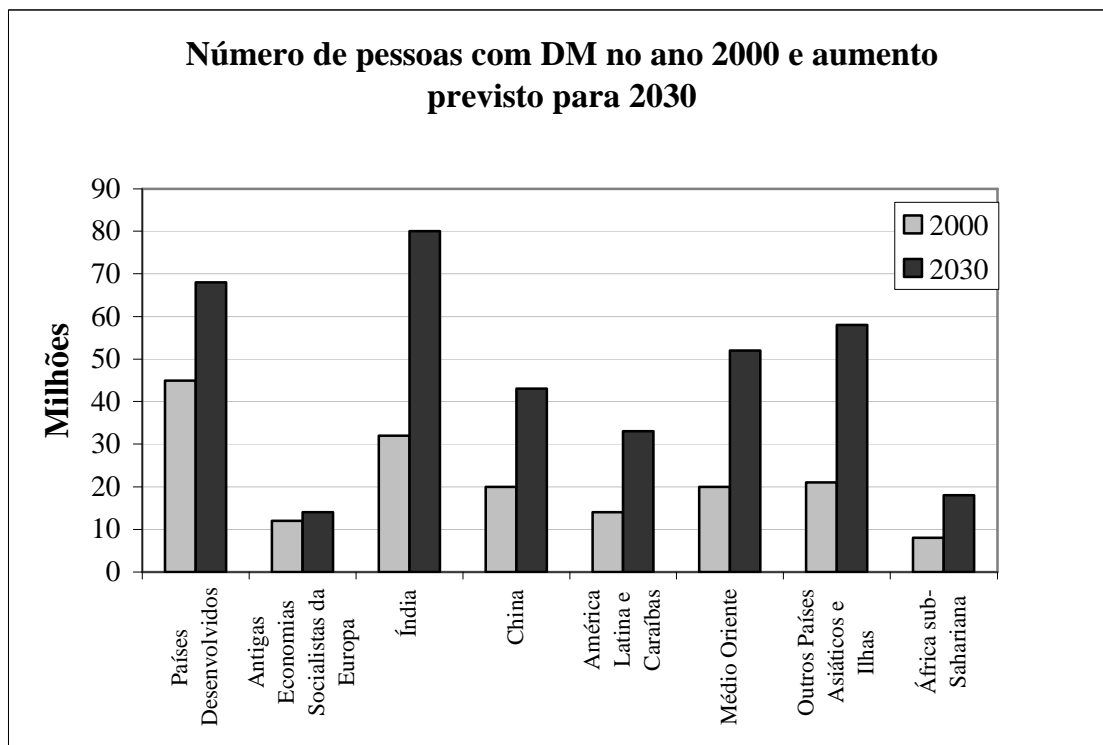


Gráfico 1. Número de pessoas com DM no ano 2000 e aumento previsto para 2030 (World Health Organization, 2006).

Os custos com a DM são significativamente elevados, podendo estes ser directos ou indirectos. Fazem parte dos custos directos, os gastos em medicamentos, material de autovigilância, consultas, internamento, exames complementares, tratamento e reabilitação tardia. Os custos indirectos referem-se à diminuição da esperança média de vida e diminuição da produtividade por incapacidade temporária e/ou definitiva (Duarte, 2002).

Existem algumas estimativas de que os gastos com a DM atinjam entre 5 a 14% do total de gastos na saúde. O estudo CODE-2, envolvendo uma população de DM tipo II de 8 países da Europa e possuidoras de complicações micro ou macrovasculares

(estando presente ambas em 24% do universo total), concluiu ao fim de 6 meses de estudo que 13% dos pacientes foram internados, sendo o custo médio por paciente de 2834€ (Wildet *al*, 2006).

A elevada taxa de morbilidade e mortalidade da DM resulta predominantemente das suas complicações. Estas são bastante comuns, muitas vezes sobrepõem-se e representam um enorme custo tanto para o indivíduo como para a sociedade. Acredita-se que a DM seja responsável por uma diminuição na esperança média de vida em cerca de 10 anos (Gallego, 2001).

Existem diversas hipóteses para o desenvolvimento das complicações crónicas da DM, no entanto a hiperglicemia crónica é considerada a sua causa principal (Fong *et al* 2004).

As principais complicações vasculares da DM podem ser sistematizadas da seguinte forma (Marshall & Flyvbjerg, 2006):

Complicações Microvasculares:

- Retinopatia
- Nefropatia
- Neuropatia

Complicações Macrovasculares:

- Doença Cerebrovascular
- Doença Coronária Isquémica
- Doença Arterial Periférica.

Embora as complicações macrovasculares representem a principal causa de mortalidade na DM, as complicações microvasculares constituem igualmente factores contribuintes para mortalidade e morbilidade. Para além das complicações vasculares há

ainda que ter em conta as complicações não vasculares, nomeadamente a neuropatia, sobretudo nas suas fases iniciais, cataratas, entre outras (Fong *et al* 2004).

Apesar de a doença apresentar uma elevada taxa de mortalidade, é na sua morbilidade que se encontra o maior impacto social e económico (Marshall & Flyvbjerg, 2006). A DM representa uma das principais causas de morbilidade crónica e de perda de qualidade de vida, sendo responsável por uma elevada frequência de consultas, visitas ao Serviço de Urgência e internamentos hospitalares, com todos os custos inerentes que daí advêm (Wild *et al*, 2006).

Tendo em conta todos estes dados, é de esperar que a DM seja um dos problemas de Saúde Pública com maior morbilidade e incapacidade total ou parcial durante o século XXI (Direcção Geral de Saúde, 2007).

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho consiste numa revisão bibliográfica, tendo como apoio pesquisas realizadas em bases de dados na Internet, incluindo o *Pubmed*, o site da OMS, o site da DGS e o site da *American Academy of Ophthalmology*.

Para além disso foi ainda feita uma pesquisa em livros do tema na biblioteca da Faculdade de Ciências da Saúde da UBI.

A pesquisa realizada na base de dados do *Pubmed* foi feita com as seguintes palavras-chave, na língua portuguesa e inglesa:

- Retinopatia Diabética (Diabetic Retinopathy)
- Factores de risco na Retinopatia Diabética (Diabetic Retinopathy Risk Factors)
- História Natural da Retinopatia Diabética (Diabetic Retinopathy Natural History)
- Prevenção da Retinopatia Diabética (Diabetic Retinopathy Prevention).

Foram usados limites tais como, “links to free full text” e “links to full text”, sendo necessário as palavras-chave estarem presentes no título ou no resumo do artigo. Não foi utilizado limite temporal devido à escassez de resultados válidos encontrados, tendo no entanto sido seleccionados os artigos mais recentes e relevantes.

No site da OMS foi realizada uma pesquisa, apenas em Inglês, com as seguintes palavras-chave:

- Diabetes Mellitus Epidemiology.
- Diabetic Retinopathy.

A selecção dos artigos foi feita após a leitura do título e resumo, sendo incluídos aqueles que abordavam questões relevantes para o trabalho. Foram excluídos os artigos que na leitura do resumo não apresentaram relação com o tema em questão.

No site da DGS foi feita uma pesquisa de circulares normativas com as palavras-chave “Diabetes Mellitus” e “Retinopatia Diabética”.

Em relação à procura efectuada no site da *American Academy of Ophthalmology* foram utilizadas as palavras-chave “Diabetic Retinopathy”.

Para além disso, foi ainda feita uma pesquisa em livros científicos encontrados na biblioteca da FCS-UBI, nas secções de Endocrinologia, Oftalmologia e Cuidados de Saúde Primários.

O intervalo temporal para a recolha de dados foi de Janeiro de 2008 a Abril de 2008.

COMPLICAÇÕES OFTALMOLÓGICAS DA DIABETES MELLITUS

A cegueira constitui uma das complicações mais temidas da DM, constituindo igualmente uma das mais frequentes (Watkins, 2003).

A DM é a principal causa de cegueira não traumática em pessoas com idade compreendida entre 30 e 69 anos em países desenvolvidos. (Duarte, 2002).

São inúmeras as manifestações oftalmológicas da DM, as principais estão resumidas na tabela 2.

Tabela 2. Principais alterações Oculares na DM (Negi & Vernon, 2003).

LOCAL	LESÃO/ALTERAÇÃO
Nervo Óptico	Papilite diabética Neuropatia óptica isquémica não-arterial Glaucoma
Outros Pares Craneanos	Paralisia do III, IV e VI
Retina	Retinopatia diabética Maculopatia Oclusão da veia central da retina
Cristalino	Cataratas Alterações refractivas
Íris	Rubeosis iridis ↑ transiluminação da íris
Córnea	↓ Sensibilidade corneana Síndrome da erosão corneana recorrente ↓ Contagem de células endoteliais

Entre estas complicações oftalmológicas, a Retinopatia Diabética (RD) constitui a mais importante e característica, sendo responsável por cerca de 80% dos casos de

cegueira imputados à DM. A RD constitui a complicação microvascular mais frequente da DM sendo responsável por cerca 10000 novos casos de cegueira por ano nos EUA (Fong *et al* 2004).

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde dos 37 milhões de casos de cegueira existentes no mundo, cerca de 4.8% são devidos à RD (Gráfico 2) (World Health Organization, 2004).

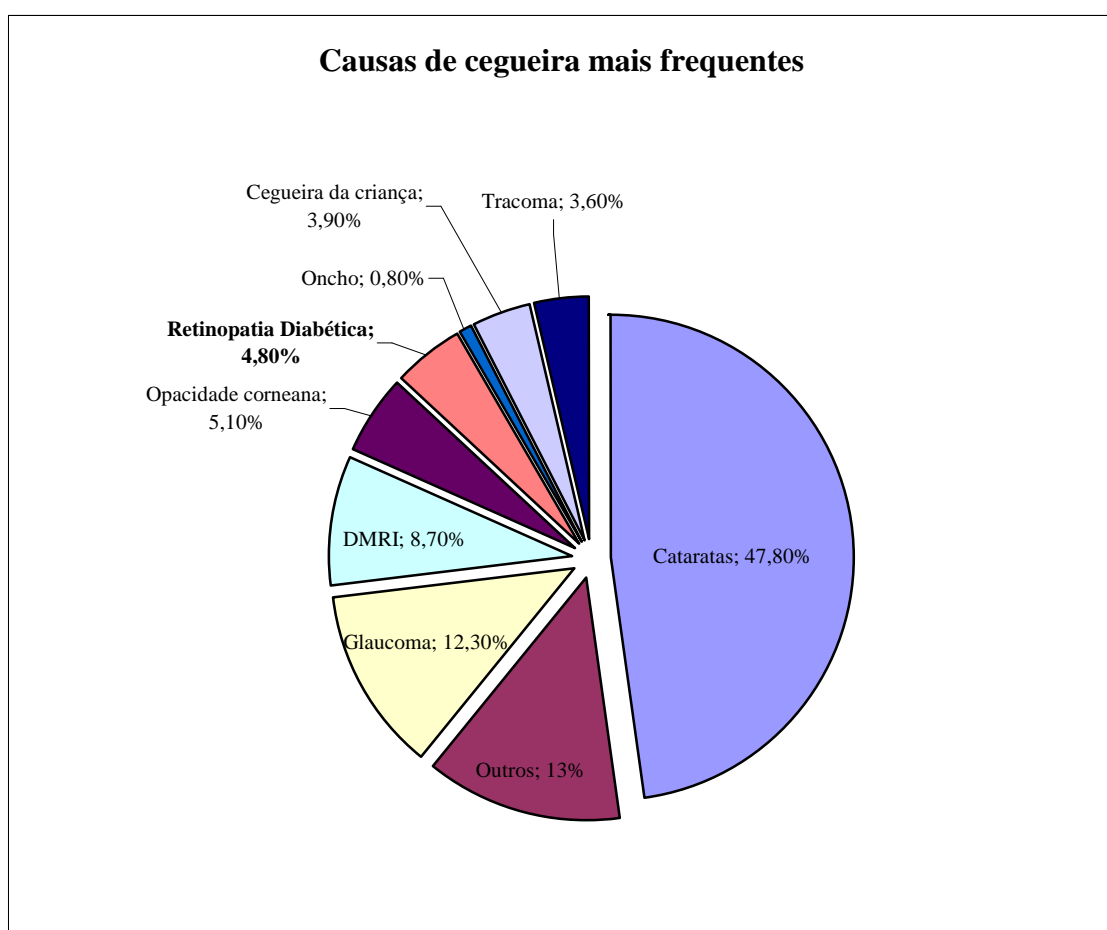


Gráfico 2. Causas de cegueira mais frequentes em todo o Mundo. DMRI: Degenerescência macular relacionada com a idade; Oncho: Onchocerciasis (World Health Organization, 2004).

Cerca de 20 anos após o início da doença, quase todos os pacientes com DM tipo 1 e 60% dos pacientes com DM tipo 2 têm RD estabelecida. Em relação a pacientes com DM tipo 2, estima-se que $\frac{1}{4}$ tenha RD no momento do diagnóstico da DM

(Watkins, 2003), sendo que a RD pode iniciar-se cerca de 7 anos antes do diagnóstico de DM (Fong *et al* 2004).

A alteração dos critérios de diagnóstico da DM teve um impacto importante na prevalência da RD. Para confirmar estes dados foi feito um estudo com uma população de pacientes com DM tipo 2, tendo os dados obtidos sido comparados com um estudo realizado em 1993 pelo mesmo autor e nas mesmas condições. Os resultados obtidos não deixaram dúvidas, sendo a prevalência da RD no estudo de 1993 de 39.41% e no estudo de 2005 de 27.55%. Apesar destes valores, não foram encontradas diferenças significativas no que toca à prevalência de Edema Macular (Tabela 3) (Araoca *et al*, 2007).

Tabela 3. Prevalência da RD e edema macular no estudo de 1993 e no de 2005 (Araoca *et al*, 2007).

	Estudo de 2005	Estudo de 1993
Prevalência da RD	205/741 (27.55%)	292/741 (39.41%)
RD:		
Não Proliferativa	140 (18.90%)	220 (29.68%)
Pré-proliferativa	35 (4.70%)	15 (2.02%)
Proliferativa	30 (4.00%)	57 (7.69%)
Prevalência de edema macular	59 (7.90%)	53 (7.15%)
Edema Macular:		
Focal	49 (6.60%)	45 (6.07%)
Difusa	10 (1.30%)	8 (1.08%)

Em relação aos casos de cegueira, as diferenças são consideráveis. No estudo de 1993 a prevalência era de 11,20%, tendo estes valores reduzido para 4.90% no estudo de 2005. O diagnóstico mais precoce da doença, combinada com um maior controlo dos

factores de risco associados parece ter contribuído para esta diferença de valores (Araoca *et al*, 2007).

A RD é, por vezes, a primeira manifestação da DM, constituindo uma importante pista para o diagnóstico da DM tipo 2 quando esta ainda se encontra num estágio pré-clínico. No entanto é preciso ter sempre em atenção que na maioria dos pacientes não diabéticos a retinopatia não está relacionada com níveis elevados de glicemia (Cugaty *et al*, 2006). Deve ser sempre realizado um diagnóstico diferencial, nunca esquecendo todas as outras causas vasculares de lesões retinianas, uma vez que estas podem causar lesões semelhantes às da RD (Lang, 2007d).

HISTÓRIA DA RETINOPATIA DIABÉTICA

A DM é uma enfermidade reconhecida desde o século II AC, no entanto esta só foi associada a complicações oftalmológicas em meados do século XIX (Kalantzis, 2006).

Em 1846, o Oftalmologista Francês Appolinaire Bouchardat (1806-1886) observou a ocorrência de perda de visão em diabéticos na ausência de cataratas. No entanto, foi Eduard Jäger (1818-1884), possuidor de grande experiência e técnica no manejo de um oftalmoscópio, que em 1855 observou pela primeira vez edema macular em diabéticos. As suas descobertas foram publicadas em “Beiträge zur Pathologie des Auges”, onde se encontravam pinturas detalhadas do fundo do olho por si observado (Wolfensberger, 2001). Jäger publicou ainda um trabalho intitulado “Retinitis in Glycosuria”, descrevendo o que hoje se designa de edema macular (Wolfensberger, 1999).

Os achados de Jäger foram controversos e alvo de alguma contestação por parte dos seus colegas, pelo menos até Edward Nettleship (1845-1913) ter publicado em Londres o seu trabalho intitulado “Oedema or cystic disease of the retina”. Neste eram apresentadas as bases histopatológicas por detrás da degeneração macular em pacientes diabéticos. Cerca de 5 anos mais tarde lançou um novo artigo onde descrevia as alterações da retina em pacientes diabéticos (Wolfensberger, 2001).

A primeira descrição da Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP) foi avançada por Wilhelm Manz (1833-1911) em 1886 com a publicação de “Retinis proliferans”, que incluía desenhos de degeneração fibrovascular do disco óptico e adesões vitroretinianas (Thomas, 2006).

Uma classificação da RD foi usada pela primeira vez em 1890 por Julius Hirschberg (1843-1925), tendo este dividido a RD em 4 tipos diferentes: “retinitis centralis punctuate”, “haemorrhagic form”, “retinal infarction” e “haemorrhagic glaucoma” (Kalantzis, 2006).

Foi já no início do século XX que o escocês Arthur James Ballantyne (1876-1954) mostrou pela primeira vez o papel das alterações na parede capilar no desenvolvimento da RD assim como a presença de exsudados moles na camada plexiforme (Kalantzis, 2006).

Em relação ao tratamento da DM e da RD, esta encontra-se intimamente relacionada a Frederick Banting (1891-1941) e Charles Best (1899-1978) os quais em 1921 conseguiram extrair insulina do pâncreas pela primeira vez. Nos anos/décadas seguintes foram inúmeras as formas de insulina injectável introduzidas para o tratamento da DM (Thomas, 2006).

No entanto foi de um acaso que surgiu a ideia para o tratamento da RD através da Fotocoagulação. O Oftalmologista Alemão Gerhard Meyer-Schwickerath (1920-1992) observou os efeitos que a luz de um eclipse lunar ocorrido a 10 de Julho de 1945 teve num aluno seu, passando os seguintes anos em busca de um sistema que pudesse actuar de forma semelhante na retina. A primeira aplicação clínica da fotocoagulação foi levada a cabo por Paul Wetzig em 1963, tendo no entanto sido William Beetham e Lloyd Aiello a descrever a eficácia da fotocoagulação na RD com neovasos (Kalantzis, 2006).

Nas últimas décadas, inúmeros estudos têm sido realizados, contribuindo para um maior conhecimento acerca dos factores de risco, história natural, tratamento e rastreio da RD.

FACTORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO E PROGRESSÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

Vários estudos clínicos têm sido realizados com o objectivo de associar o desenvolvimento e progressão da RD com diversos factores de risco.

Em relação à classificação destes factores de risco estes podem ser divididos em factores genéticos ou factores não genéticos. Entre os factores não genéticos há a destacar a duração da doença, idade, o controlo glicémico, a HTA, a presença de dislipidémia, nefropatia diabética e gravidez (Boelter *et al*, 2003). Os factores de risco podem ainda ser classificados como consistentes e não consistentes, de acordo com os dados dos principais estudos epidemiológicos efectuados (Tabela 4) (Mohamed & Gillies, 2007).

Tabela 4. Factores de risco associados à RD identificados nos principais estudos epidemiológicos efectuados.

Factores de risco consistentes	Duração da DM Idade Hiperglicemia Hipertensão Arterial Dislipidémia Nefropatia Diabética Gravidez
Factores de risco não consistentes	Tabagismo Obesidade Consumo de álcool Sedentarismo

Duração da Doença

A prevalência e severidade da RD aumentam com a duração da doença. No gráfico 3 podemos observar que a RD aumenta com a duração da doença tanto em pacientes com DM tipo 1 como em pacientes com DM tipo 2, sendo que virtualmente todos os pacientes com DM tipo 1 terão RD aos 20 anos de doença (McCulloch, 2008a).

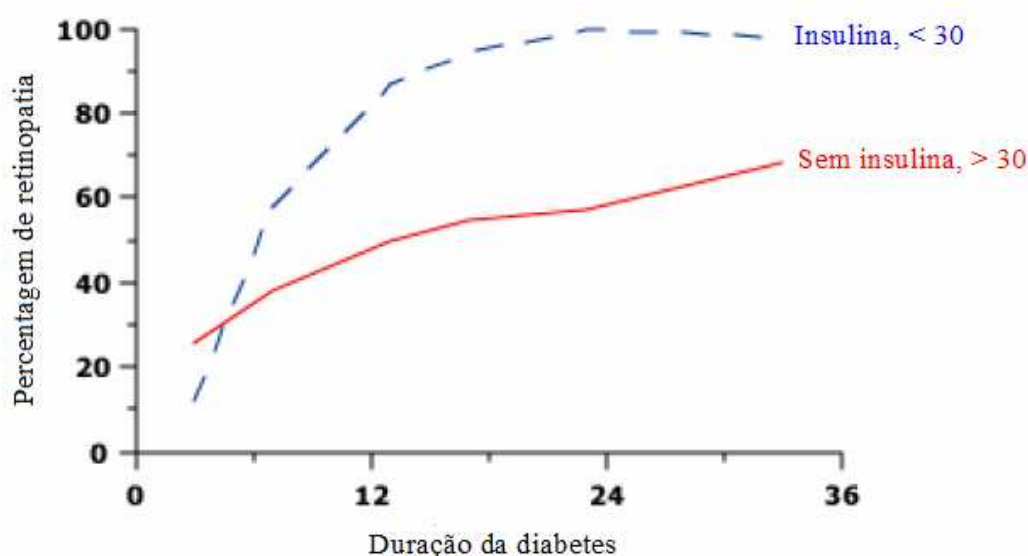


Gráfico 3. Percentagem de RD de acordo com a duração da doença em pacientes com idade inferior a 30 anos e tratados com insulina (DM tipo 1) e pacientes com idade superior a 30 anos que não são tratados com insulina (DM tipo 2) (McCulloch, 2008a).

Pacientes com DM tipo 1 normalmente não possuem RD no momento do diagnóstico (Negi & Vernon, 2003). No entanto o estudo “Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy” (WESDR), um coorte que observou 2366 pacientes com DM tipo 1 e tipo 2, durante um período entre 4 e 10 anos, demonstrou que em diabéticos tipo 1 a prevalência de RD foi de 2% aos 2 anos de evolução de DM e de 97.5% aos 15 anos de doença ou mais. Este estudo demonstrou igualmente que pacientes com DM tipo 2 apresentam muitas vezes RD no momento de diagnóstico da

DM, sendo que a prevalência era de 23% aos 2 anos e de 57.3% aos 15 anos de doença (Boelter *et al*, 2003).

Assim, a duração da doença representa um factor de risco não modificável e independente de outros factores que é necessário ter sempre em consideração nos pacientes com DM, uma vez que este é talvez o mais importante indicador para o desenvolvimento de RD (Fong *et al* 2004).

Idade

Estudos demonstram que a RD é pouco frequente abaixo dos 13 anos de idade, independentemente da duração da doença. A idade de início da doença é outro dos factores a ter em conta, uma vez que a prevalência e severidade da RD aumentam quanto maior for a idade do paciente (Negi & Vernon, 2003).

Hiperglicemia

Vários estudos foram realizados com o objectivo de demonstrar a relação entre o nível de controlo da glicemia e o aparecimento e progressão da RD.

No estudo “Diabetes Control and Complications Trial” (DCCT), foram avaliados 1441 pacientes com DM tipo 1, sendo que 715 apresentavam RD leve ou moderada no início do estudo e 726 não apresentavam qualquer sinal de RD. O DCCT chegou à conclusão que o controlo intensivo da glicemia (HbA1c média $\leq 6.87\%$) levou a uma redução de cerca de 42% no aparecimento de RD, quando comparado com um grupo que recebeu terapia convencional (HbA1c média de 9.1%). Em relação a pacientes já com RD no início do estudo, o controlo metabólico intensivo levou a uma redução de 32,1% na progressão da RD. Para além disto, conclui-se que mesmo com um controlo glicémico menos apertado (HbA1c média $\geq 9.49\%$), os casos de edema macular,

necessidade de fotocoagulação e de progressão para retinopatia diabética pré-proliferativa (RDpP) e RDP foram sempre menores quando comparados com a terapia convencional (Gráfico 4) (Boelter *et al*, 2003 & Zhang *et al*, 2001).

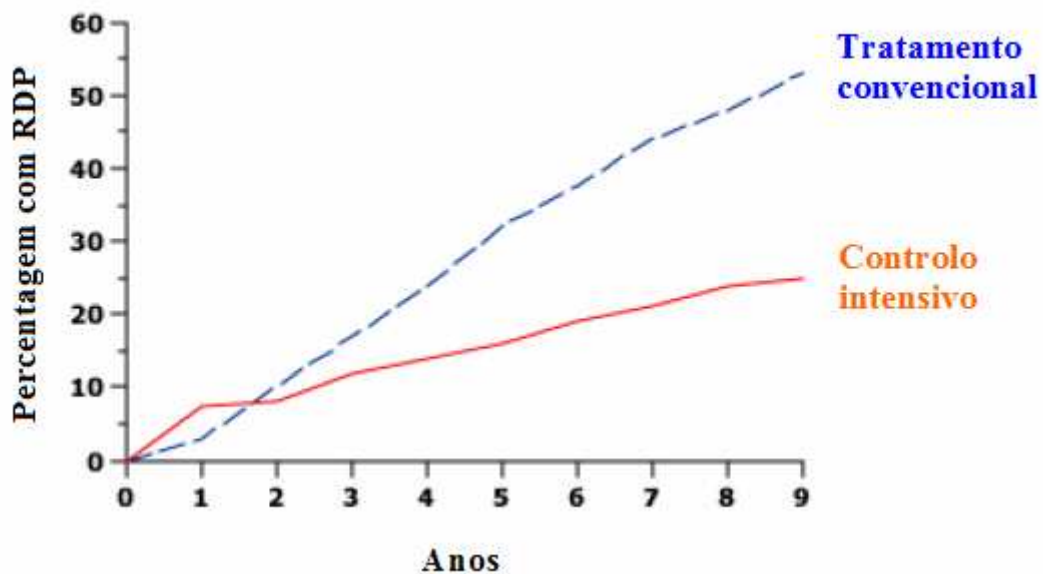


Gráfico 4. Incidência cumulativa de RDP em pacientes com DM tipo 1 com RDNP que receberam tratamento convencional ou controle intensivo da glicemia (McCulloch, 2008a).

O WESDR demonstrou uma forte associação entre os níveis de HbA1c e a incidência e progressão de RD. Assim, este estudo chegou à importante conclusão que para cada 1% de aumento dos níveis de HbA1c o risco de progressão da RD aumenta 1.21 vezes (Boelter *et al*, 2003).

O “United Kingdom Prospective Diabetes Study” (UKPDS) mostrou resultados semelhantes aos 2 estudos anteriores tendo como base 4209 pacientes com DM tipo 2 recém diagnosticados. Este ensaio clínico randomizado chegou à conclusão que o controle intensivo da glicemia (usando sulfonilureias ou insulina) permite uma redução em cerca de 25% do risco de complicações microvascular, incluindo hemorragia vítrea e

necessidade de fotocoagulação quando em comparação com um grupo com controlo da glicemia apenas através da dieta. Uma redução em cerca de 1% dos níveis de HbA1c revelou uma redução de cerca de 35% de complicações microvasculares. Em relação ao risco relativo de progressão da RD, esta foi de 4.1 em pacientes com controlo metabólico intensivo (HbA1c entre 6.2 e 7.4%) e de 8.1 em pacientes com HbA1c superior a 7.5% (Boelter *et al*, 2003).

Estes diversos estudos apresentados apontam para conclusões semelhantes, nomeadamente acerca das vantagens do controlo intensivo da glicemia, sendo este o factor de risco independente mais importante para a RD. A importância deste factor deve portanto ser reforçada perante o paciente de forma a prevenir o aparecimento e reduzir a progressão da RD.

Hipertensão Arterial

A HTA é um factor de risco modificável, não relacionado directamente com a DM. Esta é cerca de duas vezes mais frequente na população diabética e parece desempenhar um papel importante no desenvolvimento e progressão da RD e Edema Macular (Duarte, 2002).

O UKPDS, iniciado em 1979 estudou os efeitos que um controlo apertado dos níveis de Tensão Arterial (TA) pode ter em pacientes com DM tipo 2. Quando comparados dois grupos, um com controlo apertado da TA (valor médio de 144/82mmHg) e outro com um controlo não tão rigoroso (valor médio de 154/87mmHg), o primeiro grupo apresentava uma redução de 34% no risco de desenvolver RD e uma redução de 47% no risco de perda da acuidade visual. Para além disso foi possível observar uma diminuição das mortes relacionadas com DM e enfarte agudo do miocárdio nos pacientes sob controlo apertado da TA. Uma vez que o uso de

diferentes anti-hipertensores não se associou a diferenças nos resultados pode-se concluir que o controlo da HTA é um factor independente e mais importante que o anti-hipertensor usado (Boelter *et al*, 2003).

No que respeita a pacientes com DM tipo 1, o WESDR concluiu que a progressão da RD se encontrava intimamente associada a uma TA diastólica elevada. Esta TA diastólica elevada foi ainda associada a um maior risco de edema macular em pacientes mais velhos (Boelter *et al*, 2003).

A TA elevada é portanto um factor de risco importante e que muitas vezes acompanha a DM, sendo o seu controlo essencial para a prevenção tanto de complicações microvasculares como macrovasculares, devendo ser tratada de forma agressiva.

Dislipidémia

O efeito da dislipidémia na RD encontra-se ainda sob investigação.

No WESDR, pacientes com hipercolesterolemia apresentavam maior propensão para a formação de exsudados duros que, por sua vez, se associam a fibrose subretiniana com subsequente redução de acuidade visual (American Academy of Ophthalmology, 2003).

Outro estudo, o “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study” (ETDRS), onde foram monitorizados 2709 pacientes ao longo de 7 anos com DM tipo 1 e tipo 2, ficou demonstrado que níveis de colesterol elevado (superiores a 240) eram responsáveis pela duplicação do risco de desenvolvimento de exsudados duros (Mohamed & Gillies, 2007).

Um estudo da OMS acerca da formação de maculopatia em pacientes diabéticos demonstrou haver uma associação entre os níveis de triglicérideos e o desenvolvimento

de RD. Nesse mesmo estudo foi confirmada a influência do colesterol elevado como factor de risco independente para a RDP e redução significativa de acuidade visual (Boelter *et al*, 2003).

Nefropatia Diabética

A manifestação renal da microangiopatia diabética apresenta-se com a designação de Nefropatia Diabética.

Esta afecta entre 20 a 30% dos diabéticos e é encontrada muitas vezes relacionada com o desenvolvimento e progressão da RD o que sugere factores etiopatogénicos comuns (Duarte, 2002).

O WESDR concluiu que pacientes diabéticos tipo 1 com microalbuminúria tinham 3 vezes maior risco de desenvolver RD. Outras das conclusões foi que a RD é um indicador importante para o surgimento de proteinúria (Boelter *et al*, 2003). Sendo certo que nem todos os pacientes com RD apresentam nefropatia, a verdade é que todos os pacientes com insuficiência renal têm pelo menos algum grau de retinopatia (Duarte, 2002).

Gravidez

A associação entre gravidez e RD é provavelmente devida a uma maior dificuldade no controlo da glicemia e dos níveis de TA, a um maior stress hemodinamico e devido à presença aumentada de factores de crescimento (Boelter *et al*, 2003).

No estudo DCCT as pacientes que engravidaram apresentavam um risco relativo de progressão da RD 2 a 3 vezes superior quando comparadas com um grupo não gestante, sendo este facto independente de outros factores como o controlo glicémico,

duração da doença, idade e TA (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 2000).

A *American Academy of Ophthalmology* (2003) recomenda que todas as mulheres com DM que pretendam engravidar sejam examinadas e alertadas para os riscos de desenvolvimento e progressão de RD. Para além disso estas mulheres devem ser examinadas por um oftalmologista no primeiro trimestre de gravidez e terem um acompanhamento frequente no restante da gestação. Estas recomendações não se aplicam a mulheres que desenvolvam diabetes gestacional uma vez que esta situação não se encontra relacionada com maior risco de RD.

Factores de Risco Não Consistentes

Vários estudos procuraram estabelecer relação entre hábitos tabágicos e RD, no entanto a única conclusão obtida foi que o tabaco não parece constituir um factor de risco ou de protecção para a RD (Mohamed & Gillies, 2007).

Outro dos factores que se julgava relacionado com a RD foi o álcool. No entanto pensa-se que este apenas afecte o grau de controlo glicémico, não constituindo um factor de risco directo para a RD (Mohamed & Gillies, 2007).

A possível relação entre actividade física e RD foi também estudada porém com resultados pouco conclusivos. Apesar da actividade física ter um efeito protector sobre as complicações microvasculares da DM, em pacientes com RDP é preciso ter cuidado devido ao aumento do risco de hemorragia vítrea e descolamento da retina (Boelter *et al*, 2003).

Factores de Risco Genéticos

A existência de factores de risco genéticos associados à RD é sugerida pelo facto de o controlo apertado de factores de risco modificáveis não previne o desenvolvimento e progressão da RD em todos os pacientes.

Pensa-se que os genes relacionados com a RD estejam associados aos seus principais factores de risco e ao mecanismo patogénico das complicações microvasculares (Boelter *et al*, 2003).

Estudos genéticos já permitiram relacionar a RD com os seguintes genes: gene da aldose reductase, gene do factor vascular de crescimento endotelial (VEGF), gene da glicoproteína de membrana plasmática e gene do receptor para produtos finais de glicação (Boelter *et al*, 2003).

No estudo WESDR, pacientes com HLA DR4 e HLA DR3 ausente mostraram maior risco de RDP. O DCCT também sugere a existência de predisposição genética no desenvolvimento e progressão e desenvolvimento da RD. A RD é portanto uma entidade multifactorial, sendo que é a combinação de factores genéticos e ambientais que leva ao seu aparecimento e progressão (Singh *et al*, 2008).

FISIOPATOLOGIA DA RETINOPATIA DIABÉTICA

Muitos estudos demonstram que factores de risco tais como HTA, Dislipidemia e principalmente hiperglicemia crónica são pré-requisitos essenciais para a patogénese da RD (Bosco *et al*, 2005). No entanto, outros estudos foram realizados visando estabelecer os principais mecanismos hemodinâmicos, bioquímicos e hormonais envolvidos na sua patogénese (McCulloch, 2007 & Ciulla *et al*, 2003).

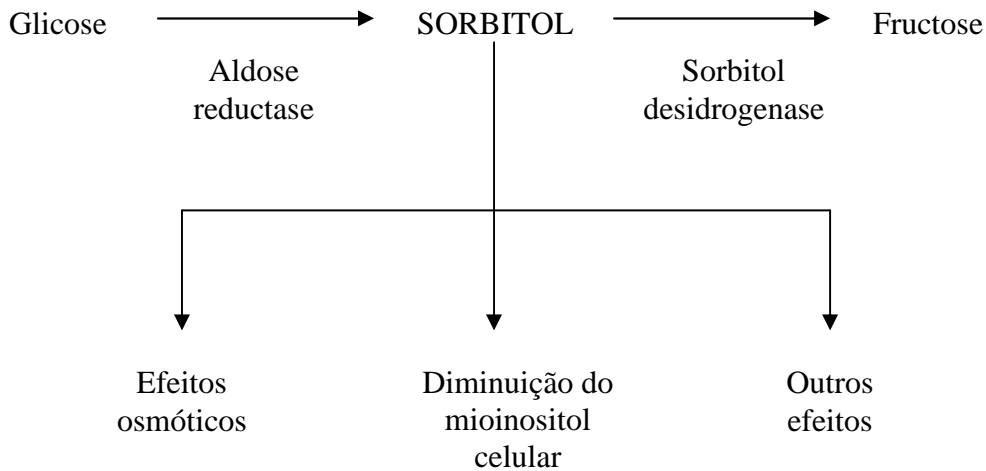
As lesões na retina poderão portanto ocorrer devido a diversos mecanismos dos quais se destacam (Rosenblatt & Benson, 2004):

- Acumulação de sorbitol
- Auto-regulação do fluxo sanguíneo retiniano
- Acumulação de produtos finais de glicação
- Aumento de factores de crescimento

Acumulação de Sorbitol

A captação de glicose por parte das células retinianas ocorre de forma independente da insulina, facto que equilibra as concentrações plasmáticas e intracelulares de glicose (Esquema 1). Em casos de hiperglicemia crónica, ocorre maior entrada de glicose para o interior das células. A glicose é metabolizada em sorbitol através da enzima aldose reductase, e posteriormente o sorbitol é metabolizado em frutose pela sorbitol desidrogenase (McCulloch, 2007). A acumulação de Sorbitol na retina provoca efeitos osmóticos adversos, com aumento da osmolaridade intracelular e edema com subsequente início de patologia celular. Para além disso a acumulação de sorbitol na retina é ainda responsável pela depleção de mioinositol, que leva a disfunção celular e a lesões anatómicas (Bosco *et al*, 2005).

A acumulação sorbitol pode ainda ter um importante papel na patogénese das cataratas induzidas por hiperglicemia uma vez que o edema das células do cristalino pode levar à sua ruptura e consequente formação de opacidades (McCulloch, 2007).



Esquema 1. Via do sorbitol na doença microvascular diabética (McCulloch, 2007).

Auto-regulação do Fluxo Sanguíneo Retiniano

O fluxo sanguíneo na retina mantém-se constante até uma elevação de cerca de 40% da TA média. No entanto este mecanismo de autoregulação encontra-se alterado na presença de hiperglicemia. Esta leva ao aumento do fluxo sanguíneo retiniano, com consequente aumento do stress a que estão sujeitos os vasos da retina. Isso vai estimular a produção de substâncias vasoactivas, ocorrendo ruptura vascular e aumento da acumulação de fluído nas camadas externas da retina (McCulloch, 2007 & Boeri *et al*, 2001).

Acumulação de Produtos Finais de Glicação

Concentrações plasmáticas de glicose elevadas fazem com que a glicose se combine de forma não enzimática com proteínas e lípidos resultando na formação de produtos finais de glicação. A concentração de produtos finais de glicação é elevada em diabéticos, o que leva à sua acumulação nos tecidos, com o aparecimento de complicações microvasculares, acreditando-se que o principal mecanismo pelo qual isso ocorre seja o aumento da permeabilidade vascular (Fong *et al*, 2003).

Factores de Crescimento

Como resultado da oclusão de capilares, a isquémia retiniana leva à estimulação de uma neovascularização patológica mediada por factores de crescimento (Ciulla *et al*, 2003). Para além desta hipoxia, pensa-se que os produtos finais de glicação também estejam envolvidos no aumento de factores de crescimento (Bosco *et al*, 2005).

Estes factores de crescimento são responsáveis por aumento da permeabilidade capilar e angiogénese patológica (Starita *et al*, 2007).

Os principais factores de crescimento relacionados com a fisiopatologia da RD são: factor de crescimento *insulina-like* 1 (IGF-1), factor de crescimento derivado das plaquetas, factor de crescimento dos fibroblastos e o VEGF (Bosco *et al*, 2005). Este último tem sido alvo de inúmeros estudos devido à sua importante função permeabilizante (Shams & Ianchulev, 2004).

Na retina de pacientes diabéticos podem ser encontradas concentrações elevadas de VEGF sérico, sendo que este valor é proporcional à severidade da RD (Starita *et al*, 2007).

O VEGF actua em diferentes níveis (Starita *et al*, 2007):

- Mitogénese nas células endoteliais
- Factor de sobrevivência das células endoteliais
- Aumento da permeabilidade vascular
- Promove a adesão leucocitária
- Estimula a síntese de enzimas chave:
 - Metaloproteinases da matriz
 - Activador do plasminogénio
 - Sintase endotelial de óxido nítrico.

Estudos realizados mostraram que a injeção de VEGF em modelos animais com olhos saudáveis provocaram patologias oculares similares às que ocorrem na DM. Para além disso, tratamentos com inibidores de VEGF, como o *pegaptanib* mostraram ser eficazes na supressão de neovascularização induzida por hipoxia em modelos animais (Starita *et al*, 2007).

Supõe-se que o factor de crescimento *insulina-like 1* (IGF-1) seja responsável pela progressão da RD. O possível papel do IGF-1 é suportado pela observação clínica de que a RD muitas vezes piora no 1º ano de tratamento intensivo com insulina uma vez que pode haver um aumento das concentrações no soro de IGF-1 devido a uma rápida melhoria no controlo metabólico. Outra evidência observada clinicamente é o agravamento da RD em estados de IGF-1 elevados tais como a puberdade e gravidez (Fong *et al*, 2003).

CLASSIFICAÇÃO E HISTÓRIA NATURAL DA RETINOPATIA DIABÉTICA

A RD é classificada clinicamente em 3 estádios, caracterizados por lesões intra-retinianas específicas (Duarte, 2002):

- Retinopatia Diabética Não proliferativa (RDNP),
- Retinopatia Diabética Pré-proliferativa ou Não Proliferativa Severa,
- Retinopatia Proliferativa (Tabela 5).

É também enquadrado na classificação da RD o Edema Macular que pode ser, ou não, clinicamente significativo (Negi & Vernon, 2003).

Tabela 5. Classificação da RD (Negi & Vernon, 2003).

Estádio	Alteração Clínica
Não Proliferativa	Microaneurismas Hemorragias Exsudados duros Manchas algodinosas
Pré-proliferativa	Anormalidades microvasculares intra-retinianas Tortuosidades e dilatações venosas
Proliferativa	Neovascularização do disco óptico, retina e/ou íris Descolamento da retina

Retinopatia Diabética Não Proliferativa

As alterações decorrentes deste estágio (Figuras 1 e 2) são devidas a um aumento da permeabilidade vascular e oclusão de vasos (Bosco *et al*, 2005). Os principais transtornos encontrados são: microaneurismas, hemorragias, exsudados duros, manchas algodonosos e edema macular (Negi & Vernon, 2003).

Os microaneurismas são normalmente o primeiro sinal clínico detectável de RD, observáveis pela oftalmoscopia quando ultrapassam o diâmetro de 30 μm (Negi & Vernon, 2003).

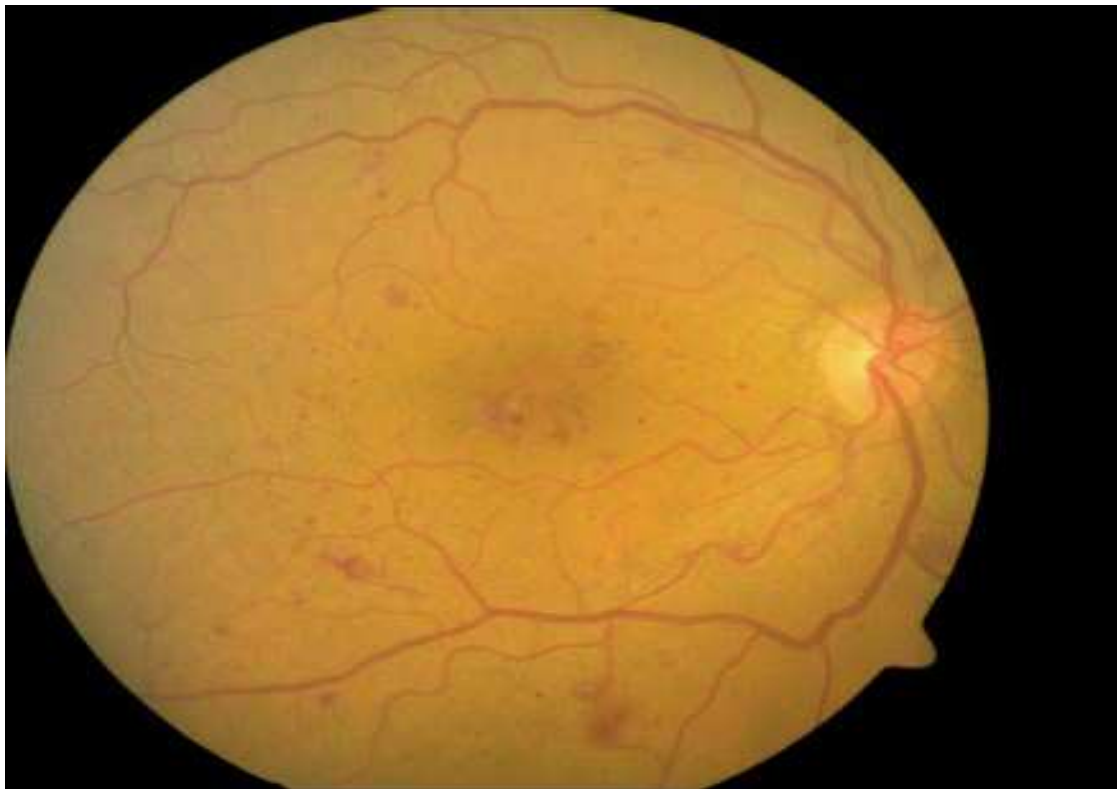


Figura 1. Retinografia de paciente com alterações típicas de RDNP, nomeadamente microaneurismas e hemorragias (Cunha-Vaz, 2007, pág.15)



Figura 2. Angiografia com fluoresceína mostrando pontos fluorescentes (microaneurismas) e difusão de fluoresceína para a zona em redor das lesões (hemorragias) (Cunha-Vaz, 2007, pág.16)

Estes são visualizados com facilidade na fundoscopia directa, aparecendo como pequenos pontos vermelhos localizados nas camadas intermédias da retina. A sua formação parece ser devida ao enfraquecimento focal da parede vascular condicionada pela perda dos pericitos, sendo que os microaneurismas normalmente aumentam em número e tamanho com a progressão da doença (Rosenblatt & Benson, 2004).

Rupturas nos microaneurismas são frequentes, dando origem a hemorragias retinianas. Estas têm diferentes apresentações consoante a sua profundidade. Hemorragias Profundas são normalmente redondas ou ovais, sendo quase indistinguíveis de microaneurismas ao oftalmoscópio. Hemorragias superficiais, na camada de fibras nervosas, normalmente adquirem a forma de uma chama ou lasca, semelhante às alterações da retinopatia hipertensiva (Rosenblatt & Benson, 2004).

Outra alteração decorrente desta fase é a formação de exsudados duros (Figura 3). Estes consistem em depósitos de lípidos nas zonas adjacentes a anomalias vasculares, podendo formar um padrão circinado em volta do vaso envolvido (Bosco *et al*, 2005). Os exsudados duros têm maior significado clínico quando se localizam na mácula uma vez que podem diminuir a acuidade visual do paciente (Negi & Vernon, 2003).

A oclusão nos capilares da retina na camada de fibras nervosas leva a uma isquemia e interrupção do fluxo axoplasmático com aglomeração do material transportado pelos axônios ocasionando um aspecto branco e opaco designados de exsudados algodonosos (Figura 3) (Rosenblatt & Benson, 2004).

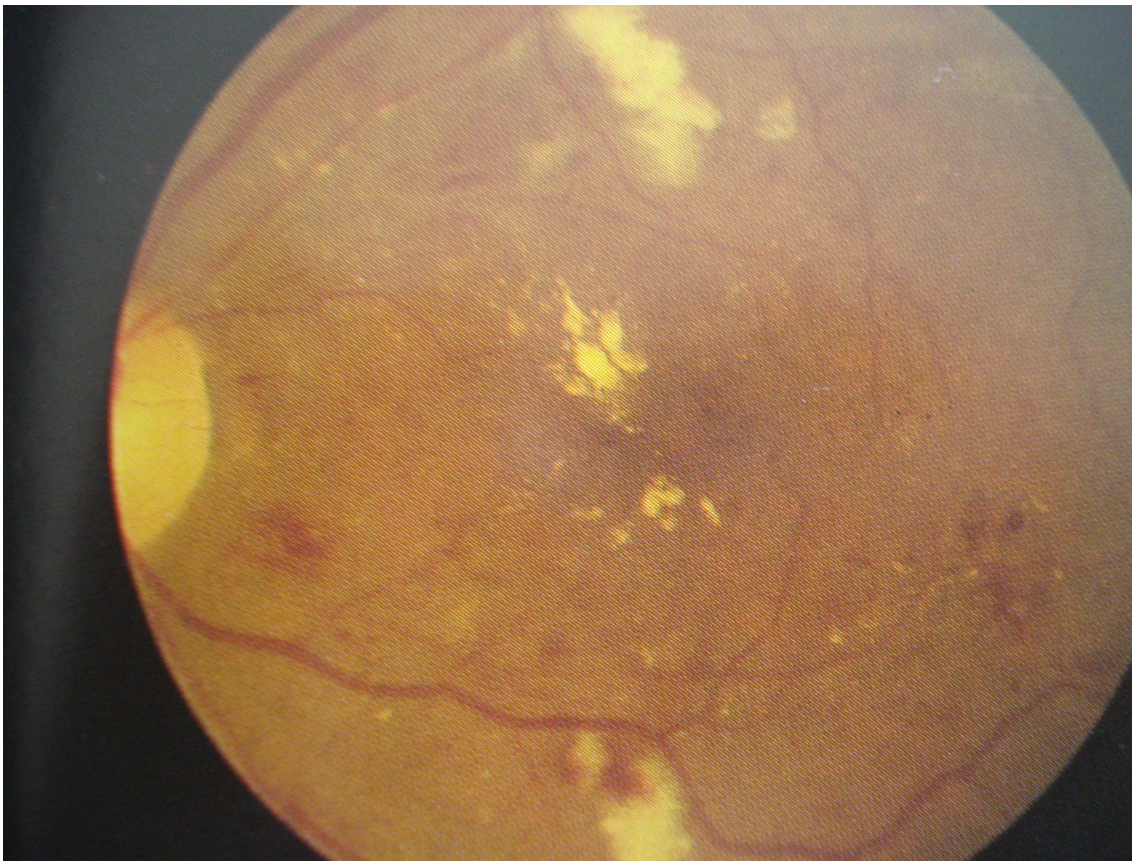


Figura 3. Nesta retinografia é possível observar numerosos exsudados duros, exsudados algodonosos e hemorragias (Spalton *et al*, 1995, pág. 15.9).

O edema macular é uma importante manifestação da RD, representando a principal causa de perda de acuidade visual em diabéticos (Figuras 4 e 5). A sua patogênese não é totalmente conhecida e uma terapêutica satisfatória ainda não se encontra disponível. Pensa-se que a ruptura da barreira hemato-retiniana tenha um papel central no seu desenvolvimento, uma vez que leva a edema da retina e disfunção dos fotorreceptores (Joussen *et al*, 2007).

Os critérios para classificação de edema macular significativo são os seguintes (Negi & Vernon, 2003):

- Edema retiniano a 500 mm do centro da fóvea.
- Exsudatos duros a 500 mm da fóvea, associado a edema retiniano adjacente, que pode estar fora do limite de 500 mm.
- Edema de retina com uma área de um disco, a uma distância de 1500 mm do centro da fóvea.

Esta situação requer diagnóstico e tratamento urgentes de forma a evitar perda de acuidade visual permanente (Watkins, 2003).

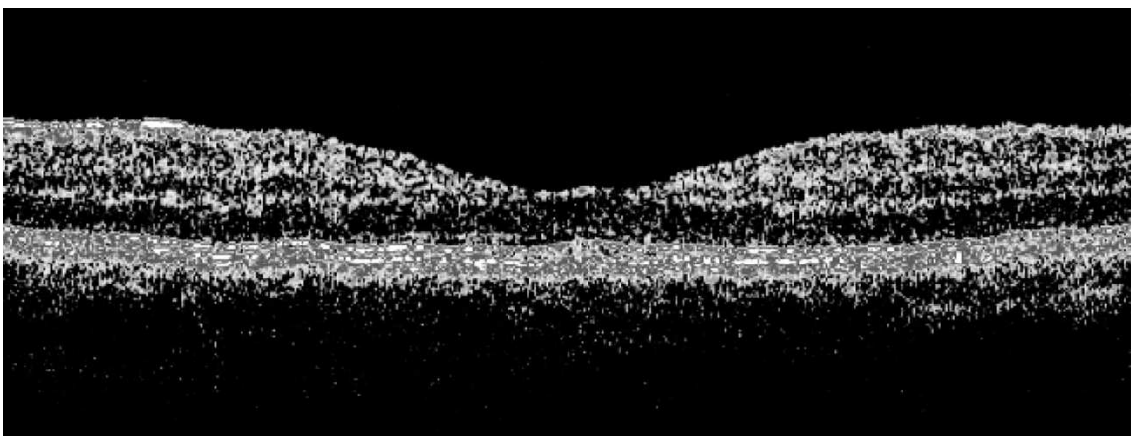


Figura 4. Tomografia de coerência óptica de mácula normal (Lang, 2007b, pág. 32)

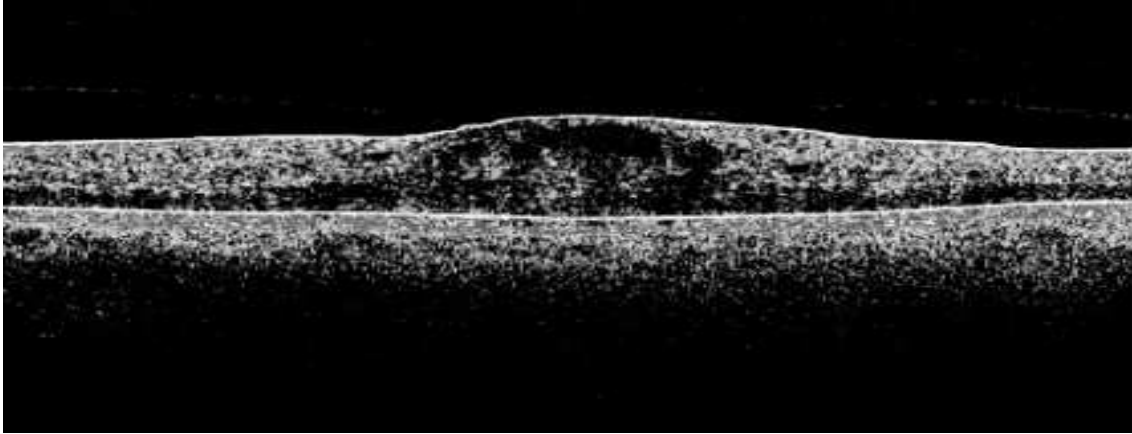


Figura 5. Tomografia de coerência óptica apresentando edema difuso da mácula (Lang, 2007b, pág. 39)

Retinopatia Diabética Pré-proliferativa

A RDpP corresponde a um estágio intermediário entre a RDNA e a RDP. Nesta fase aparecem sinais de uma hipóxia acentuada e de uma oclusão vascular mais generalizada, com predomínio de anomalias vasculares tais como tortuosidades e alterações venosas e numerosas hemorragias (Rosenblatt & Benson, 2004). Estas tortuosidades venosas que devido ao seu aspecto têm a designação de contas de colares venosos, encontram-se normalmente adjacentes a grandes áreas sem perfusão capilar (Figura 6). Para além disso podem-se observar anomalias microvasculares intra-retinianas, que consistem em dilatações, tortuosidades e irregularidades no calibre dos capilares retinianos e que são muitas vezes de difícil distinção da neovascularização (Lang, 2007d).

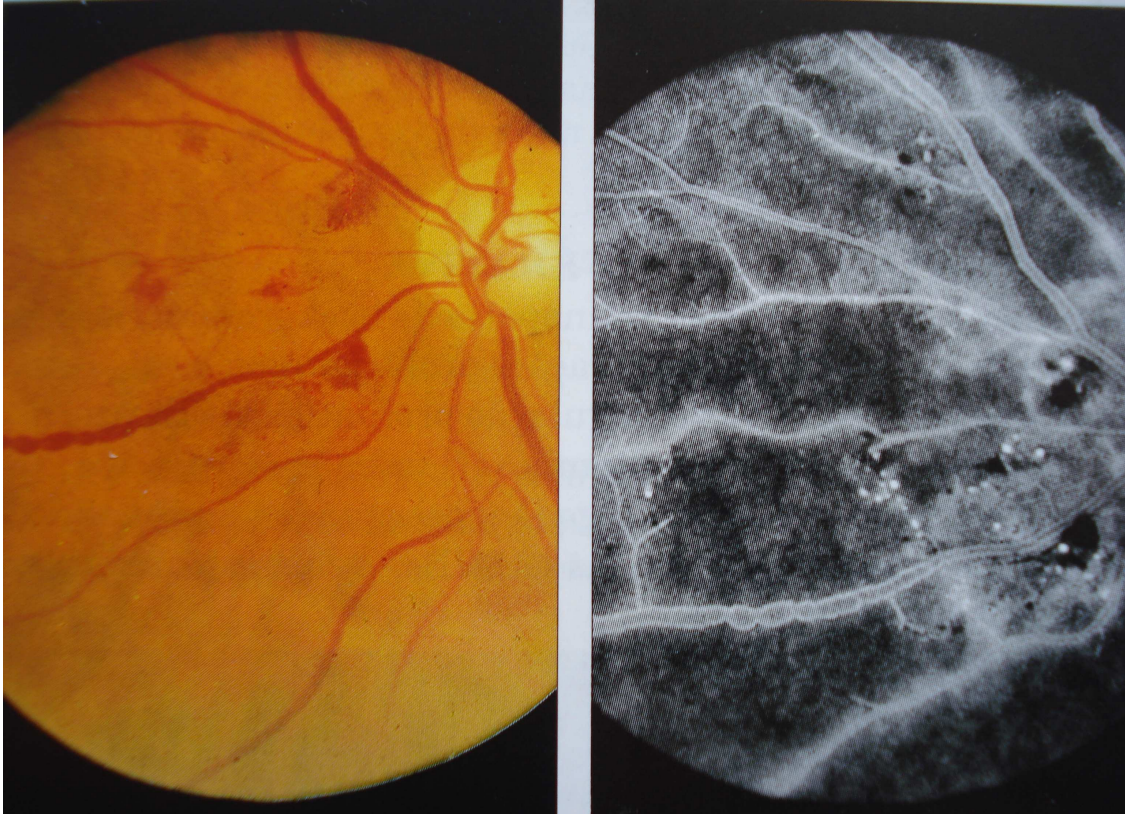


Figura 6. Retinografia e angiografia mostrando áreas de anomalia microvascular intra-retinianas e extensa formação de contas de colares venosas (Spalton *et al*, 1995, pág. 15.10).

Retinopatia Diabética Proliferativa

Aproximadamente 50% dos pacientes com RDNP progride para RDP em menos de 1 ano (Rosenblatt & Benson, 2004).

A principal característica da RDP é o surgimento de neovasos (Figura 7) como resposta à acumulação local de factores de crescimento por hipóxia prolongada e subsequente formação de zonas isquémicas. Os neovasos são providos de um endotélio muito fino, o que os torna frágeis e muito susceptíveis a rupturas, com o subsequente aumento do risco de hemorragia vítrea (Bosco *et al*, 2005).



Figura 7. Neovascularização do disco óptico com presença de proliferação fibrosa (Rosenblatt & Benson, 2004)

Os fenómenos de neovascularização ocorrem geralmente no disco óptico e/ou nos grandes vasos da retina. Neovasos formados no disco óptico são normalmente uma grande ameaça para a visão e quando não tratados podem levar à formação de hemorragias vítreas (Rosenblatt & Benson, 2004). Olhos com RDP também são susceptíveis a neovascularização de íris e glaucoma neovascular (Corrêa *et al*, 2003).

O aparecimento de neovasos é geralmente acompanhado pela proliferação de tecido fibroso (Figura 7) que apresenta uma coloração esbranquiçada à oftalmoscopia (Rosenblatt & Benson, 2004). Este tecido vai-se tornando mais proeminente à medida que a RDP progride. Quando o tecido fibroso se torna muito extenso, a fotocoagulação pode ser perigosa, uma vez que é grande o risco de tracção e descolamento da retina (Duarte, 2002).

As principais causas de perda de visão (e que podem eventualmente levar à cegueira) na RDP são as seguintes (Rosenblatt & Benson, 2004):

- Descolamento da retina
- Hemorragia vítrea (Figura 8)
- Glaucoma neovascular.



Figura 8. Hemorragia pré-retiniana e vítrea como complicação séria da neovascularização (Spalton *et al*, 1995, pág. 15.14).

Embora por vezes a RDP possa ser unilateral, esta torna-se geralmente bilateral à medida que a doença progride (Negi & Vernon, 2003).

DIAGNÓSTICO

A avaliação inicial de um paciente diabético é semelhante à realizada a qualquer outro paciente, no entanto com um maior enfoque para os aspectos relacionados com a RD. A todos os pacientes deverá ser realizada uma história clínica completa, nunca esquecendo elementos essenciais nestes pacientes, tais como (American Academy of Ophthalmology, 2003):

- Duração da doença.
- Controlo da Glicemia (valores de glicemia e de HbA1c).
- Medicação presente.
- Antecedentes médicos.

O exame objectivo deve ser igualmente minucioso, nunca abandonando a avaliação de aspectos gerais tais como a acuidade visual e a pressão intra-ocular (American Academy of Ophthalmology, 2003).

O diagnóstico de retinopatia é efectuado facilmente na maioria dos casos recorrendo à oftalmoscopia directa. Nesta, os achados mais característicos são os microaneurismas, sem os quais o diagnóstico se torna duvidoso (Rosenblatt & Benson, 2004).

O exame completo da retina deve incluir a oftalmoscopia directa e indirecta e ainda a biomicroscopia de um olho em midriase medicamentosa. A combinação destes exames permite uma grande sensibilidade na detecção de RD, sendo ainda igualmente importante no estadiamento da doença (Bosco *et al*, 2005).

Quando aplicados correctamente, existem certos exames complementares de diagnóstico que podem auxiliar no diagnóstico e estadiamento da RD. Os testes mais usados são (American Academy of Ophthalmology, 2003):

- Retinografia
- Angiografia com fluoresceína
- Ultrasonografia
- Tomografia de coerência óptica

Retinografia

De acordo com a “American Academy of Ophthalmology” a retinografia constitui o exame *gold standard* para a detecção e classificação da RD. No entanto, e apesar desta técnica ter alcançado bons resultados, os seus custos e a necessidade de profissionais treinados para a sua realização e interpretação tornam difícil a sua implementação. Na verdade o seu valor é bastante questionado quando perante pacientes com RD com lesões mínimas ou com progressão lenta (American Academy of Ophthalmology, 2003).

O uso da retinografia associada à telemedicina tem sido tentado com bons resultados. Esta técnica permite realizar rastreios mais abrangentes, chegando aos pacientes mais necessitados e que até então não tinham acesso a qualquer tipo de avaliação oftalmológica (Taylor *et al*, 2007).

Angiografia com Fluoresceína

A angiografia com fluoresceína é um exame que pode revelar-se importante na RD, tendo como principais indicações (American Academy of Ophthalmology, 2003):

- Guia para tratamento de edema macular clinicamente significativo.
- Avaliação de perda súbita de acuidade visual sem explicação.
- Confirmação de suspeita de neovascularização.

Deve-se ter sempre em conta que a angiografia com fluoresceína não é um exame indicado como rotina para pacientes diabéticos devendo no entanto estar sempre disponível para os médicos que lidam com estes pacientes devido às suas indicações (American Academy of Ophthalmology, 2003).

Ultrassonografia

Este exame deve ser usado sempre que existam opacidades do meio, tais como cataratas e hemorragias vítreas que não permitam visualizar directamente a retina através de outros métodos (American Academy of Ophthalmology, 2003).

Tomografia de Coerência Óptica

A tomografia de coerência óptica permite avaliar a espessura da retina, monitorizando os casos de edema macular. Este exame poderá ser útil para pacientes que não respondem à fotocoagulação e para os quais se considera a vitrectomia (American Academy of Ophthalmology, 2003).

REFERENCIAÇÃO

Os pacientes com DM podem e devem ser acompanhados por médicos de diversas especialidades como a Clínica Geral e Familiar, Endocrinologia, Medicina Interna e Oftalmologia. Estes pacientes devem ser sempre referenciados para um oftalmologista nos seguintes casos (Watkins, 2003):

- Diminuição da acuidade visual de qualquer causa
- Alterações proliferativas ou pré-proliferativas
- Edema macular clinicamente significativo
- Exsudados duros próximos da mácula
- Qualquer forma de progressão ou extensão da RD.

O oftalmologista por sua vez deve estar sempre em comunicação com o médico assistente do paciente de forma a assegurar o melhor controlo da DM possível (American Academy of Ophthalmology, 2003). O tratamento da RD é portanto multidisciplinar.

TRATAMENTO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

Tratamento Cirúrgico e Fotocoagulação

A terapêutica cirúrgica é até hoje única reconhecida como eficaz para o tratamento da RD (Duarte, 2002 & Rosenblatt & Benson, 2004).

A fotocoagulação da retina pede prevenir a cegueira em até 2/3 dos pacientes com RDP. No entanto, os mecanismos pelos quais a fotocoagulação actua permanecem desconhecidos. As principais hipóteses levantadas foram as seguintes (Rosenblatt & Benson, 2004):

- Diminuição da produção de factores de crescimento, por transformação da retina em hipoxia em tecido cicatricial.
- Diminuição do consumo de oxigénio pela retina em sofrimento por hipóxia, facilitando as trocas metabólicas com a coróide.
- Aumento de inibidores angiogénicos por estimulação directa do epitélio pigmentar.

O ensaio clinico randomizado e multicentrico ETDRS foi realizado para avaliar a fotocoagulação a laser e o tratamento com aspirina em pacientes com RDNP. As principais conclusões a que este estudo chegou foram que a terapia por fotocoagulação levou a uma redução drástica do risco de perda de acuidade visual, especialmente nos pacientes em que foi tratado o centro da mácula (Gráfico 5) (National Eye Institute, 2000).

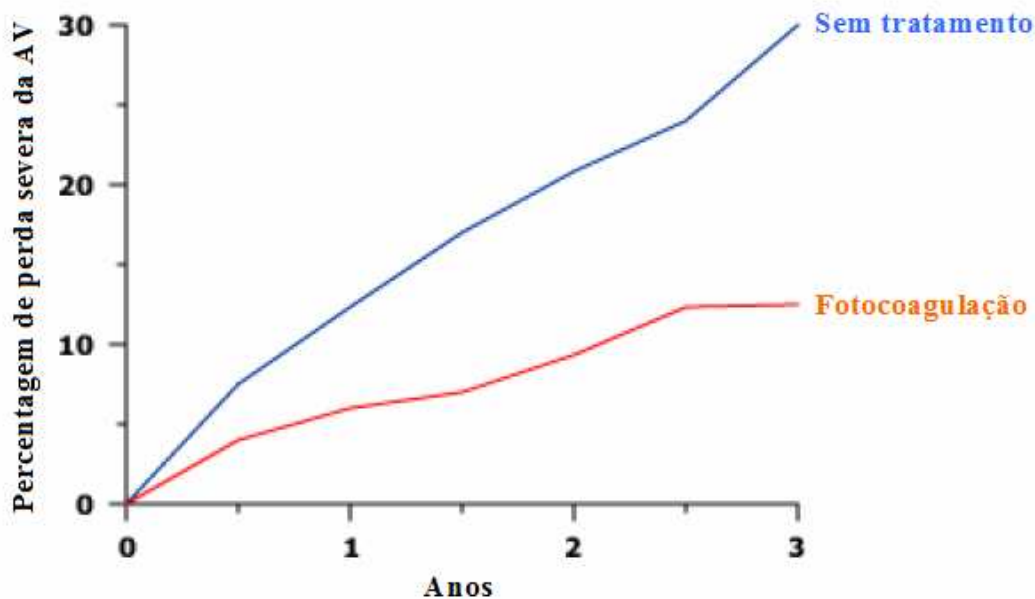


Gráfico 5. Taxa Cumulativa de perda severa da acuidade visual (AV) em olhos não tratados com edema macular e em olhos tratados com fotocoagulação. Dados do Early Treatment Retinopathy Study Research Group (McCulloch, 2008b).

As principais indicações para a realização de fotocoagulação urgente são (Bosco *et al*, 2005):

- Edema da mácula.
- Neovascularização em mais de 1/3 do disco óptico.
- Hemorragia vítrea ou pré-retiniana.

Os principais efeitos adversos da fotocoagulação a laser são (Lang, 2007a):

- Dor durante o procedimento.
- Perda de visão moderada.
- Restrição dos campos visuais.

Outros efeitos adversos que podem ocorrer, embora com menor frequência, são fotofobia, descolamento exsudativo da retina, efusão ciliocoroidal, aumento da tensão intraocular, glaucoma de ângulo fechado e fibrose subretiniana ou epiretiniana. Lesões da córnea, íris ou cristalino podem ocorrer mas muito raramente (Lang, 2007a).

Em relação ao tratamento com laser da mácula os efeitos adversos mais comuns são escotomas e queimaduras com laser na zona de transição da fóvea. Em pacientes pouco colaborantes e que se mexem muito durante o procedimento, pode-se tornar um desafio evitar queimaduras da fóvea (Lang, 2007a).

Outro procedimento cirúrgico que tem sido usado, principalmente em casos de lesões avançadas na RDP, é a vitrectomia. Esta tem demonstrado ser eficaz no tratamento de hemorragias vítreas recorrentes, edema macular recorrente, extensas áreas de fibrose, descolamentos traccionais da retina e estados de progressão activa da RDP (Fong *et al* 2004).

Actualmente, a principal questão em debate em relação à vitrectomia está relacionada com o melhor momento para realizar a intervenção. O “The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study” randomizou 616 pacientes com hemorragia vítrea e diminuição severa da acuidade visual (menor ou igual a 5/200), sendo que um grupo recebeu vitrectomia precoce e outro grupo foi submetido a tratamento convencional, ou seja, vitrectomia após um ano se a hemorragia persistir. Após 2 anos de seguimento os resultados mostraram que a recuperação de acuidade visual (10/20 ou melhor) era mais frequente no grupo sujeito a vitrectomia mais cedo (25% contra 15%). Quatro anos após o tratamento as conclusões continuaram as mesmas (Mohamed & Gillies, 2007 & National Eye Institute, 1999).

Tratamento Médico

Várias terapêuticas médicas têm sido estudadas no sentido de evitarem o aparecimento das primeiras lesões da RD, assim como desacelerarem a sua evolução. Entre elas encontram-se anti-agregantes plaquetares, inibidores da angiogenese, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e inibidores da aldose reductase. No entanto os resultados destes estudos têm sido controversos (Bosco *et al*, 2005).

Anti-Agregantes Plaquetares

O ETDRS chegou à conclusão de que 650 mg diários de *Aspirina* não teriam influência na progressão da RD, na acuidade visual e na incidência de hemorragia vítrea. No entanto o uso de aspirina encontra-se relacionado com morbidade cardiovascular menor e uma vez que não aumenta o risco de hemorragias retinianas deve ser usado sempre que possível (Duarte, R. 20002).

Inibidores da Angiogénese

Pensa-se que os inibidores da proteína cinase C (PKC) estejam relacionados com a diminuição das complicações microvasculares da DM. O *Ruboxistaurin*, um inibidor da PKC oral, tem vindo a demonstrar ser eficaz na redução da produção de VEGF, podendo assim prevenir o desenvolvimento de RD (Fong *et al* 2004).

Os estudos realizados acerca de inibidores da PKC demonstraram que os pacientes com RDpP são o grupo que mais benefícios podem tirar deste tratamento (Lang, 2007c).

A corticoterapia tem vindo a demonstrar poder inibir a expressão do gene do VEGF. O acetato de triancinolona intravítreo (TIV) já se encontra em uso, tendo

mostrado ser seguro e eficaz no tratamento do edema macular recorrente e neovascularização (Fong *et al* 2004).

Em relação à sua aplicação no edema macular, este pode resolver quase completamente com um aumento significativo da acuidade visual. O efeito de anti-angiogénese do TIV também foi observado na RDP e glaucoma neovascular. A duração do efeito de uma dose de TIV varia entre os 6 a 9 meses no caso de se usar 20mg ou de 2 a 4 meses com doses de 4mg (Jonas, 2007).

Os principais efeitos adversos do TIV são (Jonas, 2007):

- Hipertensão ocular secundária em cerca de 40% dos casos.
- Cataratas subcapsulares posteriores e nucleares exigem cirurgia em 15 a 20% dos casos.
- Endoftalmite infecciosa, não infecciosa e pseudo endoftalmite.

IECAs

No estudo europeu EUCLID, o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, mais propriamente o *linisopril* demonstrou uma redução no risco de progressão da RD em cerca de 50%, e ainda uma diminuição significativa no risco de progressão para RDP (Sjølie & Chaturvedi, 2002).

Inibidores da Aldose Reductase

A aldose reductase é a principal enzima na via dos poliois do metabolismo da glucose. Estudos acerca de 2 inibidores da aldose reductase, o *sorbinil* e o *tolrestat* não demonstraram um efeito significativo na redução no desenvolvimento e progressão da RD (Fong *et al* 2004).

PREVENÇÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

A prevenção da RD assenta em dois eixos fundamentais:

- Controlo dos factores de risco modificáveis.
- Rastreio e tratamento precoce.

Prevenção de Factores de Risco Modificáveis

A RD é uma doença multifactorial, influenciada por múltiplos factores de risco, alguns deles não modificáveis tais como a duração da doença e factores genéticos, que tornam impossível impedir por completo o desenvolvimento da doença (Duarte, 2002).

No entanto, vários estudos demonstraram que o controlo de vários factores associados à doença, nomeadamente controlo da glicemia, da HTA e dislipidémia podem prevenir e retardar o desenvolvimento da doença. Assim, as recomendações gerais para os diabéticos são para realizar a dieta diabética, praticarem exercício físico regularmente e para evitarem o tabaco (Duarte, 2002).

Os pacientes devem procurar ainda o melhor controlo possível da glicemia, com valores de glicemia e HbA1c normais ou o mais próximo da normalidade possível (Tabela 6). O tratamento da hiperglicemia deverá ser sempre individualizado, escolhendo sempre o medicamento de acordo com o doente e não a doença. Nunca esquecer que uma normalização demasiado rápida da glicemia pode ter um efeito prejudicial na progressão da RD (Bosco *et al*, 2005).

A HTA deve ser prevenida através de controlo dos seus factores de risco e tratada o mais precocemente possível. O anti-hipertensor deve ser escolhido tendo em conta o seu perfil metabólico e o seu efeito benéfico nas complicações microvasculares

da DM. Os factores de risco cardiovascular devem ser sempre evitados, nomeadamente o tratamento precoce da dislipidemia (Duarte, 2002).

Tabela 6. Recomendações da *American Diabetes Association* (2006) para adultos com DM. LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade.

<p><u>Controlo da glicemia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hb A1c • Glicemia capilar pré-prandial • Pico pós-prandial de glicemia capilar 	<p><7.0%</p> <p>90-130 mg/dl</p> <p><180 mg/dl</p>
<p><u>Pressão Arterial</u></p>	<p><130/80 mm/Hg</p>
<p><u>Lípidos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL • Triglicéridos • HDL 	<p><100 mg/dl</p> <p><150 mg/dl</p> <p>>40 mg/dl</p>

Rastreio

Existem formas de tratamento que permitem prevenir e retardar a evolução da RD. No entanto é necessário ter em atenção que muitas vezes a RD aparece de forma insidiosa, nem sempre sintomática (Fong *et al* 2004).

Têm vindo a ser desenvolvidas *guidelines* para o Rastreio da RD uma vez que os pacientes encontram-se muitas vezes assintomáticos e o tratamento é mais eficaz na prevenção da diminuição da acuidade visual quando aplicado em estádios precoces e normalmente assintomáticos da doença (Fong *et al*, 2001). Muitas vezes as primeiras manifestações da RD ocorrem quando já existe envolvimento macular e hemorragias vítreas, sendo que nesta fase as lesões poderão ser irreversíveis (Lang, 2007d).

Estudos de custo-benefício têm demonstrado que a realização de rastreios de forma adequada associam-se a custos inferiores quando comparados com aqueles que incorreria um indivíduo que fique cego (American Academy of Ophthalmology, 2006). De acordo com previsões da *American Academy of Ophthalmology* o rastreio da RD em diabéticos tipo 1 permitiria poupanças anuais na ordem dos 167 milhões de dólares, com um aumento de 79236 no número de anos com visão. Cerca de 2/3 da poupança provem da não necessidade de tratamento da RDP enquanto que perto de um terço é devido à não necessidade de tratamento de edema macular clinicamente significativo (Javitt *et al*, 1991).

Em relação aos pacientes com DM tipo 2, supunha-se que o rastreio e tratamento de patologia ocular nestes pacientes não apresentava uma boa relação custo-benefício. No entanto um estudo realizado nos EUA concluiu que a realização de programas de rastreio e o tratamento atempado das lesões detectadas poderia levar a poupanças na ordem dos 247.9 milhões de dólares, com um aumento em cerca de 53986 no número de anos com visão destes pacientes. Estes resultados apenas contemplam uma cobertura de cerca de 60% dos pacientes, uma vez que se todos os diabéticos fossem abrangidos pelo rastreio as poupanças seriam superiores a 472.1 milhões de dólares (Javitt *et al*, 1994).

De acordo com a *American Diabetes Association* (2001) as *guidelines* para rastreio de RD são as seguintes (Tabela 7):

- Pacientes com DM tipo 1 devem ser observados por um oftalmologista 3 a 5 anos após o aparecimento da DM. Pacientes com menos de 10 anos constituem uma excepção.
- Pacientes com DM tipo 2 devem ser observados por um oftalmologista no momento do diagnóstico.

- Exames subsequentes devem ser realizados com um intervalo mínimo de um ano tanto para pacientes com DM tipo 1 como para DM tipo 2. A presença e severidade da RD podem levar à necessidade de observações mais frequentes.
- Pacientes com qualquer nível de edema macular, RDNP ou RDP devem ser seguidos por um oftalmologista com experiência nesta área.
- Mulheres com DM que pretendam engravidar devem ser observadas por um oftalmologista e aconselhadas acerca do risco de desenvolvimento e/ou progressão da RD.

Tabela 7. Recomendações de exame oftalmológico em pacientes com DM (McCulloch, 2008a).

* Achados anormais podem indicar a realização de um follow-up mais frequente

Tipo de diabetes	Primeira observação recomendada	Follow-up mínimo de rotina*
DM tipo 1	Dentro de 3-5 anos após o diagnóstico da DM em pacientes com mais de 10 anos	Anualmente
DM tipo 2	No momento do diagnóstico da DM	Anualmente
Gravidez em paciente diabética	Antes da concepção e durante o 1º trimestre da gravidez	Dependente do resultado da avaliação no 1º trimestre

CONCLUSÃO

A DM constitui actualmente uma doença com uma elevada incidência e prevalência, representando a RD uma das mais temíveis complicações desta desordem metabólica e representando uma importante causa de morbilidade em pacientes diabéticos, constituindo a principal causa de cegueira não traumática na população em idade activa nos países desenvolvidos.

A RD representa um importante problema de saúde pública, e embora muitas atitudes possam ser desenvolvidas no campo da prevenção, esta complicação vascular não é passível de ser prevenida na sua totalidade, dado o seu carácter multifactorial, envolvendo não só factores ambientais potencialmente modificáveis, mas também uma multiplicidade de factores genéticos e outros não modificáveis.

Apesar de muito ainda ser desconhecido no âmbito da RD, os principais estudos até hoje realizados acerca da RD e seus factores de risco permitiram chegar a algumas mas importantes conclusões, nomeadamente a destacar que o controlo efectivo de determinados factores, tais como os níveis de glicemia, HTA e dislipidémia permite uma redução significativa do risco de desenvolvimento e progressão da RD. No entanto, permanece ainda em aberto o papel de outros potenciais factores de risco como o tabaco, consumo de álcool e sedentarismo, não demonstrando os estudos até hoje realizados provas inequívocas da sua acção como factores protectores ou agravantes na RD.

Um diagnóstico precoce é essencial na abordagem destes doentes, dado que a maioria dos doentes são perfeitamente assintomáticos até um estágio muito avançado e muita das vezes com alterações oftalmológicas irreversíveis. Assim sendo, este acompanhamento periódico e identificação dos sinais precoces de RD, permite travar ou pelo menos retardar a evolução desta temível complicação.

A abordagem terapêutica desta complicação deve ser multidisciplinar. A terapêutica cirúrgica é até hoje a única reconhecida como eficaz para o tratamento da RD. A fotocoagulação, importante medida terapêutica cirúrgica da RD, quando realizada atempadamente pode ser responsável por uma diminuição de cerca de 60% nos casos de cegueira. As principais abordagens terapêuticas médicas incluem os anti-agregantes plaquetários, inibidores da angiogénese, IECAs e inibidores da aldose reductase. Estes diversos agentes terapêuticos têm sido alvos de inúmeros estudos tanto para a prevenção como para o tratamento da RD e resultados preliminares apontam para que no futuro estes possam assumir grande importância para estes pacientes.

Com a aplicação de programas de rastreio de forma global à população, será possível a prevenção de desfechos nefastos desta complicação da DM, incluindo a redução da acuidade visual e mesmo cegueira. É extremamente importante ter sempre em atenção que este grupo de pacientes habitualmente mantém-se assintomático ao longo de vários anos à medida que a RD progride, de forma que quando o quadro clínico se torna mais óbvio, habitualmente as lesões já são irreversíveis. Para além disso, os programas de rastreio, quando aplicados de forma adequada, permite boa relação custo-benefício, com poupanças significativas para os sistemas de saúde, quer de forma directa com redução dos custos com consultas, internamentos e medicamentos, quer de forma indirecta com a redução da capacidade profissional.

BIBLIOGRAFIA

ALBERTI, K., ASCHNER, P., ASSAL, J. *et al* 1999, Definição, Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus [online], [acedido 25 Fevereiro 2008], disponível em http://www.spd.pt/index.php?option=com_content&task=view&id=58&Itemid=30

AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY 2003, Preferred Practice Pattern: Diabetic Retinopathy, **pp.1-33**

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION 2001, Diabetic Retinopathy, *Clinical Diabetes*, **24**(1), **pp.73-76**

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION 2006, Standards of Medical Care in Diabetes, *Diabetes Care*, **29**(1), **pp.4-42**

ARAOCA, R., ALART, F., BERNALDIZ, B. *et al* 2007, Diabetic Retinopathy Epidemiology in Type 2 Diabetic Patients: Effect of the Changes in the Diagnostic Criteria and Stricter Control of the Diabetes Between 1993 and 2005 on the Incidence of Diabetic Retinopathy, *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*, **82**, **pp.209-218**

BOELTER, M., AZEVEDO, M., GROSS, J. *et al* 2003, Factores de Risco para Retinopatia Diabética, *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, **66**, **pp.239-347**

BOERI, D., MAIELLO, M. & LORENZI, M. 2001, Increased Prevalence of Microtrombooses in Retinal Capillaries of Diabetic Individuals, *Diabetes*, **50**, pp.1432-1439

BOSCO, A. LERÁRIO, A., SORIANO, D. *et al* 2005, Retinopatia Diabética: Revisão, *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia*, **49**(2), pp.217-227

CIULLA, T., AMADOR, A., & ZINMAN, B. 2003, Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema: Patophysiology, Screening and the Novel Therapies, *Diabetes Care*, **26**(9), pp.2653–2664

CORRÊA, Z., FREITAS, A. & MARCON, I. 2003, Risk Factors Related to the Severity of Diabetic Retinopathy, *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, **66**, pp.739-743

CUGATY, S., MITCHELL, P. & WANG, J. 2006, Do Retinopathy Signs in Non-Diabetic Individuals Predict the Subsequent Risk of Diabetes?, *British Journal of Ophthalmology*, **90**, pp.928-929

CUNHA-VAZ, J. 2007, Characterization and Relevance of Different Diabetic Retinopathy Phenotypes, *Developments in Ophthalmology*, **39**, pp.13-30

DIRECÇÃO GERAL DE SAÚDE 2002, Circular Normativa: Actualização dos Critérios de Classificação e Diagnóstico da Diabetes Mellitus [online], **09/DGCG**, [acedido 14 Fevereiro 2008], Disponível em <http://www.dgs.pt/>

DIRECÇÃO GERAL DE SAÚDE 2007, Circular Normativa: Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes [online], **23/DSCS/DPCD**, [acedido 14 Fevereiro 2008], Disponível em <http://www.dgs.pt/>

DUARTE, R. 2002, Diabetologia Clínica, 3ª edição, LIDEL, Lisboa

FONG, D., AIELLO, L., FERRIS, F., KLEIN, R. 2004, Diabetic Retinopathy, *Diabetes Care*, **27**(10), **pp.2540-2553**

FONG, D., AIELLO, L., GARDNER, T. *et al* 2003, Diabetic Retinopathy, *Diabetes Care*, **26**(1), **pp.226-229**

FONG, D., GOTTLIEB, J., FERRIS, F. *et al* 2001, Understanding the Value of Diabetic Retinopathy Screening, *Archives of Ophthalmology*, **119**, **pp.758-760**

GALLEGO, M. 2001, Diabetes em Cuidados Primários, *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, **volume 2**, **pp.95-100**

INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE 2007, 4º Inquérito Nacional de Saúde – 2005/2006 [online], [acedido em 16 Abril 2008], disponível em: http://www.ine.pt/ngt_server/attachfileu.jsp?look_parentBoui=6487190&att_display=n&att_download=y

JAVITT, J., AIELLO, L., BASSI, L. *et al* 1991, Detecting and Treating Retinopathy in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: Savings Associated with the Improved

Implementation of Current Guidelines, American Academy of Ophthalmology, *Ophthalmology*, **98**(10), **pp.1565-1573**

JAVITT, J., AIELLO, L., CHIANG, Y. *et al* 1994, Preventing Eye Care in People with Diabetes is Cost-Saving to the Federal Government: Implication for Health-Care Reform, *Diabetes Care*, **17**(8), **pp.909-917**

JONAS, J. 2007, Diabetic Retinopathy: Intravitreal Triamcinolone Acetonide for Diabetic Retinopathy, *Developments in ophthalmology*, **39**, **pp.96-110**

JOUSSEN, A., SMYTH, N. & NIESSEN, C. 2007, Pathophysiology of Diabetic Macular Edema, *Developments in ophthalmology*, **39**, **pp.1-12**

KALANTZIS, G., ANGELOU, M. & POULAKOU-REBELAKON, E. 2006, Diabetic Retinopathy: An Historical Assesement, *Hormones*, **5**(1), **pp.72-75**

LANG, G. 2007, Diabetic Retinopathy: Laser Treatment of Diabetic Retinopathy, *Developments in ophthalmology*, **39**, **pp.48-68**

LANG, G. 2007, Diabetic Retinopathy: Optical Coherence Tomography Findings in Diabetic Retinopathy, *Developments in Ophthalmology*, **39**, **pp.31-47**

LANG, G. 2007, Diabetic Retinopathy: Treatment of Diabetic Retinopathy with Protein Kinase C Subtype Inhibitor, *Developments in ophthalmology*, **39**, **pp.157–165**

LANG, J. 2007, *Ophthalmology: A Pocket Textbook Atlas*, 2ª edição, Thieme, Stuttgart

MARSHALL, S. & FLYVBJERG, A. 2006, Prevention and Early Detection of Vascular Complications of Diabetes, *British Medical Journal*, **333**, pp.475-480

MCCULLOCH, D. 2007, Pathogenesis and natural history of diabetic retinopathy, *Uptodate*

MCCULLOCH, D. 2008, Screening for Diabetic Retinopathy, *Uptodate*

MCCULLOCH, D. 2008, Treatment of Diabetic Retinopathy, *Uptodate*

MOHAMED, Q. & GILLIES, M. 2007, Management of Diabetic Retinopathy: A Systematic Review, *Journal of the American Medical Association*, **298**(8), pp.902-916

NATIONAL EYE INSTITUTE 1999, Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) [online], [acedido em 16 Abril 2008], disponível em: <http://www.nei.nih.gov/neitrials/viewStudyWeb.aspx?id=56>

NATIONAL EYE INSTITUTE 2000, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)[online], [acedido em 16 Abril 2008], disponível em: <http://www.nei.nih.gov/neitrials/viewStudyWeb.aspx?id=53>

NEGI, A., & VERNON, S. 2003, An overview of the eye in diabetes, *Journal of the Royal Society of Medicine*, **96**, pp.266-272

PERDIGÃO, P., ROSA, M. & SOUSA, P. 2002, Sort Profile of Portugal Main Health Issues and the Characteristics of the Health System [online], *The European Masters in Health Promotion*, [acedido em 16 Abril 2008], disponível em: <http://193.136.116.5/saboga/prosaude/eumahp/profile%20D.doc>

ROSENBLATT, B. & BENSON, W. 2004, Vascular Disorders: Diabetic Retinopathy, *Yanoff: Ophthalmology*, 2º edição, Capítulo 117

SHAMS, N. & IANCHULEV, T. 2006, Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Ocular Angiogenesis, *Ophthalmology Clinics of North America*, **19**, pp.335-344

SINGH, R., KAMASAMY, K., ABRAHAM, C. *et al* 2008, Diabetic Retinopathy: An Update, *Indian Journal of Ophthalmology*, **56**, pp.179-188

SJØLIE, A. & CHATURVEDI, N. 2002, The Retinal Renina-Angiotensin System: Implications for Therapy in Diabetic Retinopathy, *Journal of Human Hypertension*, **16**, pp.42-46

SPALTON, D., HITCHINGS, R. & HUNTER, P. 1995, Atlas of Clinical Ophthalmology, 2ª edição, Manole Ltda., São Paulo

STARITA, C., PATEL, M., KATZ, B. *et al* 2007, Vascular Endothelial Growth Factor and the Potencial Therapeutic Use of Pegaptanib (Macugen®) in Diabetic Retinopathy, *Developments in ophthalmology*, **39**, pp.22-148

TAYLOR, C., MERIN, L., SALUNGA, A. *et al* 2007, Improving Diabetic Retinopathy Screening Ratios Using Telemedicine-Based Digital Retinal Imaging Technology: The Vine Hill Study, *Diabetes Care*, **30**, pp.574-578

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP
2000, Effect of Pregnancy in the Diabetes Control and Complications Trials, *Diabetes Care*, **23**, pp.1084-1091

THOMAS, E. 2006, Diabetic Retinopathy: Management 25 Years Ago, *The Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, **26**(6), pp.65-70

WATKINS, P. 2003, ABC of Diabetes: Retinopathy, *British Medical Journal*, **326**, pp.924-926

WILD, S., ROGLIC, G., SICREE, R. *et al* 2006, Global burden of diabetes mellitus in the year 2000, *World Health Organization*

WOLFENSBERGER, T. 1999, The Medical Discovery of Macular Edema, *Documenta Ophthalmologica*, **97**(3-4), pp.207-216

WOLFENSBERGER, T. 2001, Diabetic Retinopathy: An Historical Review, *Seminars of Ophthalmology*, **16**(1), pp.2-7

WORLD HEALTH ORGANIZATION 2004, Magnitude and Causes of Visual Impairment [online], **referencia 04.138**, [acedido em 16 Abril 2008], disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en/>

WORLD HEALTH ORGANIZATION 2006, Prevention of blindness from diabetes mellitus: report of a WHO consultation, Geneva, **pp.1-39**

ZHANG, L., ALBERT, A., KRZENTOWSKI, G. *et al* P. 2001, Risk of Developing Retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial Type 1 Diabetic Patients With Good or Poor Metabolic Control, *Diabetes Care*, **24(3)**, **pp.1275-1279**