

Diabetic Eye Disease

José HENRIQUES^{1,2}, Sara VAZ-PEREIRA^{3,4}, João NASCIMENTO^{2,5}, Paulo Caldeira ROSA^{1,2}
Acta Med Port 2015 Jan-Feb;28(1):107-113

RESUMO

A diabetes mellitus é uma doença metabólica crónica caracterizada por uma hiperglicémia mantida, o que leva a complicações macro e microvasculares. O olho é um dos principais órgãos atingidos nesta patologia e a retinopatia diabética a mais conhecida complicação microvascular e a principal causa de cegueira em indivíduos em idade activa. Todavia, a doença ocular diabética não se caracteriza apenas pela retinopatia diabética. Outras manifestações oculares importantes da diabetes mellitus são a catarata, o glaucoma, a neuropatia óptica isquémica, as parésias óculo-motoras e as erosões queráticas. Neste artigo de revisão destacamos a retinopatia diabética como a mais importante e característica complicação da diabetes mellitus, mas também as complicações menos conhecidas, com o objectivo de alertar e sensibilizar médicos não-oftalmologistas que lidam com indivíduos diabéticos, de modo a promover o diagnóstico e tratamento atempados destas alterações visualmente debilitantes.

Palavras-chave: Complicações da Diabetes; Diabetes Mellitus; Retinopatia Diabética.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease characterized by sustained hyperglycemia leading to macro and microvascular complications. The eye is one of the main organs affected by this disease, being diabetic retinopathy the most well-known microvascular complication and the leading cause of blindness in the working age population. However, diabetic ocular disease is not only characterized by diabetic retinopathy. Other important ocular manifestations of diabetes mellitus include cataract, glaucoma, ischemic optic neuropathy, cranial nerve palsies and recurrent corneal erosion syndrome. Here, we emphasize diabetic retinopathy as the most important and characteristic complication of diabetes mellitus, but also review less well-known complications with the aim to alert and sensitize non-ophthalmologist clinicians that treat diabetic individuals, in order to promote an early diagnosis and treatment of the sight-threatening complications of diabetes.

Keywords: Diabetes Complications; Diabetes Mellitus; Diabetic Retinopathy.

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica multissistémica crónica relacionada com as consequências da hiperglicémia mantida, o que leva a efeitos deletérios sobre a micro e a macrovasculatura.¹⁻⁴ Prevê-se que a sua incidência e prevalência continuem a aumentar globalmente, tornando-a numa das grandes pandemias do século XXI.⁵⁻⁸ Em Portugal e de acordo com o estudo PREVADIAB 2012,⁹ a prevalência da DM em 2012 era de 12,9% na população adulta (20-79 anos), o equivalente a cerca de um milhão de indivíduos.

O olho é um dos principais órgãos lesados nesta patologia, sendo a retinopatia diabética (RD) uma das mais conhecidas complicações microvasculares da DM^{3,4,10} e também uma das principais causas de cegueira na população em idade activa.¹¹⁻¹³ Na realidade e apesar de menos conhecidas para os não-oftalmologistas, existe um espectro de doenças oculares associadas à diabetes que podem levar a problemas oculares ou mesmo a perda de visão.¹⁴⁻¹⁶

O indivíduo diabético tem um risco de cegueira 25 vezes superior comparado com os indivíduos não diabéticos, estimando-se que a RD proliferativa (RDP) não tratada leve a perda visual irreversível em 50% dos indivíduos aos cinco anos após o diagnóstico.¹⁷ O impacto desta disfunção visual é globalmente reconhecido,^{13,17,18} tendo vários países, como o Reino Unido, instituído programas de rastreio para uma detecção e tratamento precoces.¹⁷

Na literatura, apesar de se verificar alguma heterogeneidade nos dados epidemiológicos sobre a RD,^{18,19} existe concordância sobre o facto de se tratar de um problema actual e com forte impacto de saúde pública. Estudos na população europeia mostraram uma prevalência da RD de 16,6 – 76,5% na DM tipo 1, 32,6 – 61,8% na tipo 2 e 26,2% em coortes mistas. A análise da prevalência da RDP foi de 7,3 – 17%, 3,1 – 15,9% e 1,8%, respectivamente nos indivíduos com DM tipo 1, 2 ou ambos e a prevalência de edema macular diabético (EMD), nos casos de DM tipo 2, foi de 5,4%.¹⁸ Ling et al¹⁷ referem uma prevalência de RD no Reino Unido de 49% na DM tipo 1, 24,2% na DM tipo 2 e, nestes, de 21,4% para a RDNP, 2,8% para a RDP e 6,1%

A RETINOPATIA DIABÉTICA

Epidemiologia da retinopatia diabética

1. Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto. Lisboa. Portugal.

2. Instituto de Retina de Lisboa. Lisboa. Portugal.

3. Serviço de Oftalmologia. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.

4. Departamento de Oftalmologia. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

5. Serviço de Oftalmologia. Hospital Beatriz Ângelo. Loures. Portugal.

Recebido: 29 de Março de 2014 - Aceite: 18 de Agosto de 2014 | Copyright © Ordem dos Médicos 2015

para o EMD clinicamente significativo.

Em Portugal, apesar de dados limitados, constatou-se num estudo de 2008 que menos de 50% dos indivíduos tinham sido avaliados em consulta de Oftalmologia e que a complicação mais frequente era a RD (Tabela 1).²⁰

Podemos estimar que aproximadamente 25% dos indivíduos diabéticos terão alguma forma de RD, ou seja, cerca de 250000. Destes, 21,4% terão RDNP, o que corresponde sensivelmente a 55000 indivíduos que necessitam de vigilância apertada, 6% terão EMD, o que corresponde a 15000 que necessitam de tratamento dirigido à mácula (com laser e/ou anti-VEGF intravítreo/corticóides locais), e 3% terão RDP a exigir tratamento urgente (laser ou cirurgia vítreo-retiniana, por vezes associada a anti-factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF) intra-vítreo), o equivalente a 7500 doentes.

Fisiopatologia da retinopatia diabética

Estão em causa vários mecanismos fisiopatológicos. Pensa-se que na retina haverá também uma alteração da resposta à insulina, tal como existe nos tecidos periféricos. Isto tem como consequência a diminuição do *signaling* do PEDG - factor de crescimento derivado das plaquetas o que causa uma diminuição do estímulo à sobrevida dos pericitos. O seu desaparecimento das paredes capilares²¹ é um evento precoce na fisiopatologia da RD. Posteriormente, verificam-se alterações microestruturais e funcionais a nível vascular e neuronal e um estado inflamatório crónico da retina.

É no contexto de unidade neuro-vascular da retina²² que a hiperglicémia crónica actua como um factor chave na patogénese da RD.^{3,4,10} Esta leva à activação de toda uma cascata de eventos que, sem tratamento, culmina na acumulação de fluido no espaço extra-vascular, isquémia, proliferação de vasos anormais e cegueira.^{10,23}

Na RD, tem sido descrito classicamente que as primeiras alterações histológicas ocorrem ao nível dos capilares retinianos com espessamento da membrana basal, perda dos pericitos e alteração das *tight junctions*, o que leva a uma incompetência da barreira hemato-retiniana interna, promovendo a hiperpermeabilidade vascular e fenómenos vaso-oclusivos.^{10,23,24} Na actualidade, a investigação centra-se na identificação de mecanismos moleculares e bioquímicos que contribuam para as alterações acima descritas.¹⁰

Vários potenciais mecanismos bioquímicos têm sido implicados, activados pela hiperglicémica crónica, destacando-se a via dos polióis,^{10,25-28} a acumulação de produtos de glicosilação avançada (AGE),^{10,25,27,29-32} a activação da proteína cinase C (PKC)^{10,25,33} e a leucostase.^{10,24,25} Estas vias promovem o stress oxidativo,^{23,34} a disfunção vascular e o aparecimento de citocinas pro-inflamatórias como o VEGF,^{10,23,24,35} o TNF α ,^{10,23} o óxido nítrico (NO),¹⁰ a prostaciclina,¹⁰ o IGF-1,^{10,23} o NF- κ B,²³ o PIGF,¹⁰ as interleucinas 1 e 6,²³ entre outros. Destes factores, o VEGF tem assumido particular importância, tendo sido identificado no vítreo e retina de indivíduos com RD^{10,35} e sendo considerado um dos principais estímulos para o EMD e a RDP.³⁶

O VEGF é um potente mitógeno de células endoteliais com um peso molecular de cerca de 45kD^{36,37} e é uma das principais citocinas expressas como consequência da hiperglicémia mantida, o que resulta na angiogénese patológica, aumento da permeabilidade vascular e expressão de outras citocinas pro-inflamatórias.^{37,38} Deste modo, o VEGF é um dos principais alvos terapêuticos na RD, sendo os fármacos anti-VEGF considerados actualmente o tratamento de eleição do EMD, isolados ou combinados com corticóides e/ou laserterapia.³⁸

Outro mecanismo discutido como responsável pelo edema na RD relaciona-se com a desregulação da actividade transportadora das moléculas de água, resultante da intensa actividade metabólica retiniana, levada a cabo pelas células de Müller, nomeadamente pela alteração na actividade dos canais da água (aquaporina – AQP4) e canais de potássio (Kir2.1, Kir4.1) com acumulação de potássio nas células de Müller, sua hidratação e edema retiniano,³⁹ que poderá ser revertido pelos corticóides.⁴⁰

A RD é, pois, o resultado de mecanismos complexos e multifactoriais que levam ao edema retiniano e neovascularização que a caracterizam.

Classificação da retinopatia diabética

De acordo com a Classificação Clínica Internacional, a RD pode, então, ser classificada em não proliferativa ou proliferativa e associada ou não a EMD⁴¹ (Tabela 2).

Terapêutica actual da retinopatia diabética

Desde os anos 70, o laser térmico, com efeito fotocoagulador, tem sido a terapêutica padrão da RD. Desde os

Tabela 1 - Extrapolação para a população portuguesa (baseada no estudo PREVADIAB,⁹ e nos valores de prevalência média¹⁷⁻¹⁹ nas várias apresentações da RD)

Classificação da RD	Percentagem diabéticos com RD	Número estimado de doentes com RD	Nível de intervenção terapêutica
RDNP	21,4%	55000	Vigilância apertada
EMD	6%	15000	Terapêutica combinada
RDP	3%	7500	Tratamento urgente (laser ou cirurgia vítreo-retiniana associada a anti-VEGF)

Tabela 2 - Classificação Clínica Internacional da retinopatia diabética, realizada com base na observação do fundo ocular/retinografia

Classificação da RD / Grau de gravidade proposto	Sinais encontrados na fundoscopia
Sem retinopatia aparente	Sem alterações
RD não proliferativa ligeira	Apenas microaneurismas
RD não proliferativa moderada	Mais do que apenas microaneurismas mas menos do que RDNP grave
RD não proliferativa grave	Qualquer dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> - mais do que 20 hemorragias intra-retinianas em cada um dos quatro quadrantes - anomalias venosas (<i>venous beading</i>) em dois ou mais quadrantes - anomalias microvasculares intraretinianas (IRMA) em pelo menos num quadrante
(Se em vez de “ou” se considerar “e” pode-se identificar RD não proliferativa muito grave)	Sem sinais de retinopatia proliferativa
RD proliferativa	- Neovascularização ou - Hemorragia vítrea/pré-retiniana
Se existir Retinopatia Diabética Proliferativa deverá ser classificada em 3 graus de gravidade:	
RDP baixo risco	Neovascularização do disco óptico (DO) (no DO ou dentro de 1 ØD) mas com área < 1/3 do ØD ou NV para além de 1 ØD (NVE) mas com área < ½ ØD.
RDP alto risco	Neovascularização do DO (no DO ou dentro de 1 ØD) mas com área ≥ 1/3 do ØD ou NV para além de 1 ØD (NVE) mas com área ≥ ½ ØD ou critérios de baixo risco associados a pequena hemorragia vítrea ou subhialoideia.
RDP com doença ocular diabética avançada	Qualquer dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> · Hemovítreo/ hemorragia subhialoideia · Rubeose da íris · Descolamento de retina traccional · Proliferação fibrovascular com ± tracção
Pode sempre existir associado Edema Macular Diabético	Classificação Clínica Internacional / Graus de gravidade do Edema Macular (GDRPG – Global Diabetic Retinopathy Project Group 2002)
Classificação / Grau Edema Macular	Sinais encontrados
EM aparentemente ausente	Sem espessamento aparente da retina ou exsudados duros
EM aparentemente presente	Algum espessamento retiniano ou exsudados duros no pólo posterior
	Ligeiro: Algum espessamento retiniano ou exsudados duros no pólo posterior, mas distantes do centro da mácula
	Moderado: Espessamento retiniano ou exsudados duros aproximando-se do centro da mácula, mas não o atingindo
	Grave: Espessamento da retina ou exsudados duros atingindo o centro da mácula

estudos DRS e ETDRS^{42,43} milhões de olhos foram salvos da cegueira em todo o mundo graças à fototerapia laser que, além de ser um tratamento eficaz na RDP, é muito eficiente. Contudo os resultados da fototerapia laser no EMD difuso, com os parâmetros clássicos de utilização do laser, sugerem que se procurem melhores alternativas. Somente 3% dos doentes tratados conseguiram um ganho de 15 letras da escala ETDRS ao fim de três anos e mais de metade continuaram a perder visão, apesar do tratamento laser.⁴²

Podemos mesmo afirmar que o paradigma do tratamen-

to da RD, nomeadamente do EMD mudou, sendo os fármacos anti-VEGF administrados por via intravítrea em monoterapia (pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab e aflibercept),^{44,45} indicados como primeira abordagem terapêutica no EMD difuso e EMD avançado com placas lipoprotéicas.

Terapêutica combinada: laser térmico com anti-VEGF e corticóides de acção prolongada e cirurgia

No entanto, a evidência reunida continua a apoiar uma abordagem individualizada e multifacetada do doente com RD, em que os agentes anti-VEGF podem ser utilizados em

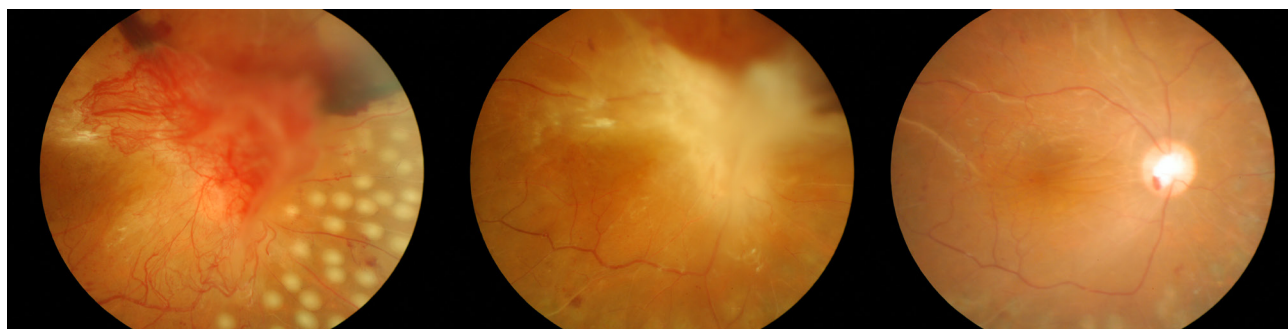


Figura 1 - a) RDP avançada com hemovítreo e hemorragia subhialoideia numa mulher de 35 anos. Foi realizada fotocoagulação laser por haver transparência de meios ópticos. b) 2 dias após injeção intra-vítrea de ranibizumab: verifica-se total regressão da neovascularização e um *shift* fibrótico do tecido fibrovascular. c) 2 dias após vitrectomia com *peeling* do complexo fibrovascular. O resultado foi excelente com manutenção de AV de 0.8 devido a uma actuação precoce em terapêutica combinada, mas muito consumidora de recursos que incluiu, laser, anti-VEGF, cirurgia vítreo-retiniana e corticóides. O tratamento poderia ser mais simples e com utilização de menos recursos se tivesse sido realizada a terapêutica precoce da RD antes da fase de RDP avançada.

combinação com os tratamentos de referência, corticóides e fototerapia laser⁴⁵ (Fig. 1). Esta última funciona como factor adjuvante e estabilizador no longo prazo.⁴⁶

Esta abordagem faz sentido quer do ponto de vista da eficácia científica, quer do ponto de vista da gestão de um sistema prestador de cuidados de saúde. Além disso, combinar fármacos parece pois, ser uma opção válida na perspectiva de potenciar os seus efeitos benéficos, reduzindo o número de tratamentos totais necessários, contornando também dessa forma os efeitos adversos de cada um deles.⁴⁶

Actualmente, o laser térmico com as técnicas identificadas como poupadoras da retina,⁴⁷ pode ser combinado com um fármaco anti-VEGF⁴⁸ e/ou corticóide como a triamcinolona subtenoniana ou intravítrea⁴⁹ ou ainda, com dispositivos de libertação prolongada de corticóides: dexametasona ou fluocinolona.⁵⁰ Por actuarem sinergicamente nos vários mecanismos de acção que causam o edema, potenciam-se assim os seus efeitos terapêuticos. Neste conceito de terapêutica combinada cabem também a vitrectomia e a facoemulsificação. O laser (e eventualmente a vitrectomia) actua como o elemento estabilizador da retina no longo prazo como demonstram a estabilização clínica conseguida durante dezenas de anos dos doentes tratados com laser, apesar de continuarem a ser diabéticos (Fig.s 2 e 3).

No futuro próximo, continuaremos a usar os anti-VEGFs como modeladores da neovascularização e do edema e a usar os corticóides de acção prolongada com dispositivos de libertação lenta. Poderá ser promissora a utilização da ocriplasma, usada numa fase precoce da RD para provocar um descolamento posterior do vítreo, que actua como retardador na progressão da RD. A associação da terapia genética poderá abrir igualmente novas fronteiras, nomeadamente através da utilização de vetores virais para transferência de PEDF^{51,52} que mostrou ter propriedades anti-inflamatórias e anti-oxidantes endógenas e de neuroprotecção, assim como uma acção redutora da hiperpermeabilidade capilar e do edema. O conhecimento que a fototerapia laser induz modelação do ambiente retiniano quer pela produção de mediadores, entre os quais o PEDF,

quer pela activação da microglia e a chamada de células medulares com funções reparadoras, permite-nos explorar melhor esta terapêutica, usando o laser em fases mais precoces. Associar métodos de melhoria do controlo metabólico¹³ e neuroprotecção vai ser o grande desafio no tratamento da DM e da RD. Antevemos pois uma terapêutica customizada para o doente em concreto, onde o seu método de tratamento, maximize o resultado, tenha menos efeitos colaterais, menos visitas ao hospital e menor custo.⁵³

OUTRAS DOENÇAS OCULARES DIABÉTICAS

Manifestações oculares da DM que não a RD

Como já referido acima, a doença ocular diabética não se resume à RD (Tabela 3), apesar de esta constituir a mais conhecida complicação microvascular.

As outras manifestações oculares da DM podem então ser divididas em vítreo-retinianas, consoante afectam também o vítreo ou retina, tal como a RD, ou em não-retinianas, se atingirem outras estruturas oculares.^{14,54}

Manifestações vítreo-retinianas

Estas incluem as oclusões venosas e arteriais retinianas e a síndrome ocular isquémica, condições em que a DM é um factor predisponente.^{14,54}

As oclusões venosas retinianas correspondem à segunda retinopatia vascular mais frequente, após a RD, e caracterizam-se por veias tortuosas e dilatadas associadas a hemorragias intra-retinianas, manchas algodinosas (enfartes da retina) e edema macular. A oclusão da veia central da retina envolve toda a retina, ocorrendo a oclusão ao nível do DO, e a oclusão de ramo atinge um sector da retina e localiza-se habitualmente ao nível de cruzamentos arterio-venosos patológicos.¹⁴

A síndrome ocular isquémica (SOI) é uma condição menos frequente que resulta de hipoperfusão ocular crónica, devido a estenose importante/occlusão da carótida interna ou artéria oftálmica ipsilateral. Os indivíduos com esta patologia apresentam frequentemente múltiplos factores de risco sistémicos, no qual se inclui a DM, a hipertensão arterial (HTA) e a dislipidémia. A DM é mesmo

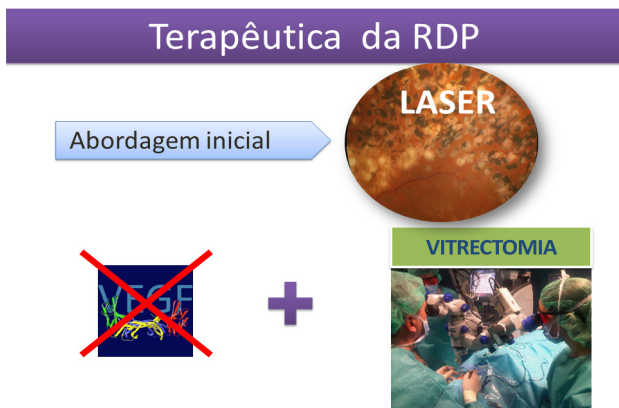


Figura 2 - Terapêutica da RDP

considerada um factor de risco *major* para a doença carotídea e consequentemente a SOI.^{14,55}

O aparecimento de êmbolos retinianos e as oclusões arteriais da retina (OAR) são outras complicações associadas e que reflectem os múltiplos factores de risco cardiovasculares dos indivíduos diabéticos, destacando-se a HTA e a dislipidémia. A suspeita de uma OAR é uma emergência oftalmológica, pelo que os indivíduos devem ser imediatamente encaminhados para um Oftalmologista. Sintomas incluem a perda súbita e indolor da acuidade visual.¹⁴

Têm sido também descritas alterações ao nível da circulação coroídea.⁵⁶

Manifestações não-retinianas

Neste grupo incluem-se afecções das pálpebras, córnea, cristalino, glaucoma e perturbações neuro-oftalmológicas.

Pálpebras

Blefarite (inflamação das pálpebras) e chalázios podem constituir os primeiros sinais de DM.⁵⁴

Córnea

Os indivíduos diabéticos apresentam redução da sensibilidade querática, o que resulta numa maior predisposição



Figura 3 - Terapêutica combinada do EMD

para queratites infecciosas, úlceras neurotróficas, intolerância a lentes de contacto, erosões e defeitos epiteliais. Verifica-se também na córnea uma cicatrização mais lenta e alteração da estrutura ao nível dos hemi-desmossomas da membrana basal, o que leva a defeitos epiteliais persistentes, mesmo após um traumatismo *minor*. Sintomas de doença da córnea são dor, fotofobia, visão turva e a terapêutica passa habitualmente por lubrificação e oclusão.^{14,54}

Cristalino

Erro refractivo - A flutuação refractiva pode ser um sinal de DM e descompensação metabólica, devido à alteração da potência dióptrica do cristalino. Esta deve-se à acumulação de sorbitol, devido a maior actividade da enzima aldose redutase, o que leva a uma tumefacção lenticular aguda que promove um *shift* hipermetrópico.⁵⁴

Catarata - A catarata é também uma causa importante de hipovisão nos indivíduos diabéticos, estando o risco de catarata associado à duração da DM e controlo metabólico.¹⁴ Os indivíduos com DM tipo 1 surgem por vezes com um tipo especial de catarata, a catarata cortical em floco de neve, que pode ser rapidamente progressiva.¹⁴ Nos indivíduos com DM tipo 2, verifica-se o agravamento da catarata senil e o seu aparecimento mais precoce, comparativa-

Tabela 3 - Manifestações oculares da DM que não a RD

Manifestações oculares da DM que não a RD	
Blefarite	Neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica
Chalázio	Papilopatia diabética
Olho seco	Parésias óculo-motoras
Úlcera de córnea, queratite neurotrófica	Hialose asteróide
Catarata	Oclusão venosa da retina
Glaucoma	Oclusão arterial da retina
Perda da acomodação	Síndrome ocular isquémica
Flutuação da visão	Lipemia retinalis

mente a não-diabéticos.¹⁴ No que se refere à cirurgia de catarata, também existem particularidades próprias da DM: 1) o edema macular pré-operatório pode comprometer a recuperação visual; 2) pode verificar-se um agravamento rápido da RD; 3) cicatrizações mais prolongadas; 4) maior risco de inflamação e infecção pós-operatória e 5) maior risco de complicações cirúrgicas.^{14,54}

Glaucoma - O glaucoma é uma neuropatia óptica progressiva, geralmente associada a aumento da pressão intra-ocular e alterações do disco óptico e campo visual.¹⁴

Estudos caso-controlo mostram um risco relativo de glaucoma primário de ângulo aberto de 1,6-4,7 em indivíduos diabéticos.^{14,54} A DM também perturba a auto-regulação das artérias ciliares curtas posteriores, exacerbando a neuropatia óptica glaucomatosa.¹⁴ Também na DM, existe maior risco de glaucoma de ângulo fechado, devido a um cristalino anormalmente grande. Mais ainda, uma crise de encerramento do ângulo também pode ser uma complicação de uma crise hiperglicémica aguda, devido ao edema lenticular abrupto.⁵⁴ O glaucoma neovascular é um outro tipo de glaucoma que pode surgir nos indivíduos diabéticos. É um glaucoma secundário que surge da neovascularização da íris e ângulo pelo VEGF, cuja produção é estimulada pela retina isquémica. Numa fase terminal, há uma obstrução à drenagem de humor aquoso provocada pelo tecido fibrovascular no ângulo e malha trabecular.⁵⁴

Perturbações Neuro-Oftalmológicas

Anomalias pupilares - A neuropatia autonómica que leva a uma desinervação dos músculos dilatador e esfíncter da pupila contribui para pupilas mióticas em condições escotópicas e para uma resposta incompleta aos agentes midriáticos.⁵⁴

Parésias óculo-motoras - A DM é causa de parésias óculo-motoras em 25-30% dos indivíduos acima dos 45 anos.^{14,54} Estas são habitualmente parésias isoladas do III, IV ou VI pares e surgem devido a oclusão microvascular.^{14,54} Sintomas incluem a diplopia binocular e, habitualmente, observa-se uma recuperação espontânea em três meses, ainda que possa existir recidiva. A presença de outros sinais neurológicos focais, deve levar à exclusão de lesão compressiva.^{14,54}

Neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica - Esta condição resulta de isquémia no segmento anterior do

nervo óptico e estima-se que 25% dos indivíduos com este problema sejam diabéticos.¹⁴

Verifica-se uma diminuição súbita e indolor da AV, com defeito pupilar aferente relativo e edema do disco óptico.⁵⁴ Não existe nenhum tratamento comprovado e o benefício da aspirina permanece limitado, mas mesmo sem tratamento, esta neuropatia permanece estável.¹⁴ A variante arterítica deve ser excluída com VS e PCR e biópsia da artéria temporal, devido ao seu prognóstico reservado e necessidade de tratamento urgente com corticóides por via ev.

CONCLUSÃO

Este artigo de revisão foca-se nas manifestações oculares da DM, com particular destaque para a retinopatia diabética, mas não esquecendo outras complicações menos conhecidas. Pensamos que esta temática é de especial relevância para os médicos não-oftalmologistas que lidam com indivíduos diabéticos, sensibilizando-os para a doença ocular diabética, de modo a promover uma avaliação oftalmológica regular e possibilitar uma detecção mais precoce destas alterações visualmente debilitantes.

Vivemos em tempos emocionantes, com uma constante inovação na profilaxia, no diagnóstico e no tratamento da retinopatia diabética, a mais importante complicação ocular da DM. Estudos mais definitivos sobre as novas terapias, elucidando seu papel, isoladamente ou em combinação, são contudo necessários.

Outras estruturas oculares e perioculares, vasos e nervos podem ser também afectadas pela DM. O conhecimento da sua relação com a DM permite-nos diagnosticar e tratar atempadamente o indivíduo diabético.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam a inexistência de conflitos de interesse.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não foi atribuída nenhuma bolsa ou subsídio para a realização do presente trabalho. Os autores produziram trabalho de consultoria científica para: Novartis, Bausch+Lomb, Bayer e Allergan (José Henriques); Bayer e Novartis (Sara Vaz-Pereira); Novartis, Bausch+Lomb, Alcon e Bayer (João Nascimento); Novartis, Alcon e Bayer (Paulo Rosa).

REFERÊNCIAS

1. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-5.
2. Groeneveld Y, Petri H, Hermans J, Springer MP. Relationship between blood glucose level and mortality in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med*. 1999;116:2-13.
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
4. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18:258-68.
5. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998;21:475-6.
6. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21:1414-31.
7. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
8. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87:4-14.
9. Correia LG, Boavida JM, Almeida JP, Salvador MC, Dores J, Duarte JS, et al. Diabetes: factos e números 2013 - Relatório Anual do

- Observatório Nacional da Diabetes 11/2013. Lisboa: OND; 2013.
10. Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. *Eye*. 2002;16:242-60.
 11. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:552-63.
 12. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*. 1998;105:998-1003.
 13. Nabais C, Pereira J, Pereira P, Capote R, Morbeck S, Raposo J. Retinopatia diabética e condições associadas, que relação? Um estudo em doentes com diabetes mellitus tipo 2. *Acta Med Port*. 2011;24:71-8.
 14. Jeganathan E, Wang JJ, Wong TY. Ocular associations of diabetes other than diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2008;31:1905-12.
 15. Cavallerano JD. A review of non-retinal ocular complications of diabetes mellitus. *J Am Optom Assoc*. 1990;61:533-43.
 16. Stanga PE, Boyd SR, Hamilton AM. Ocular manifestations of diabetes mellitus. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999;10:483-9.
 17. Ling R, Ramsewak V, Taylor D, Jacob J. Longitudinal study of a cohort of people with diabetes screened by the Exeter Diabetic Retinopathy Screening Programme. *Eye*. 2002;16:140-5.
 18. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye*. 2004;18:963-83.
 19. Klein R. The epidemiology of diabetic retinopathy: findings from the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Int Ophthalmol Clin*. 1987;27:230-8.
 20. Marinho Falcão I, Pinto C, Santos J, Fernandes MF, Ramalho L, Paixão E, et al. Estudo da prevalência da diabetes e das suas complicações numa coorte de diabéticos portugueses: um estudo na Rede Médicos - Sentinela. *Rev Port Clin Geral*. 2008;24:679-92.
 21. Enge M, Bjarnegård M, Gerhardt H, Hardt H, Gustafsson E, Kalén M, et al. Endothelium-specific platelet-derived growth factor-B ablation mimics diabetic retinopathy. *EMBO J*. 2002;21:4307-16.
 22. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2012;366:1227-39.
 23. Kowluru RA, Chan PS. Oxidative stress and diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res*. 2007;2007:43603.
 24. Patel N. Targeting leukostasis for the treatment of early diabetic retinopathy. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2009;9:222-9.
 25. El-Asrar AM. Role of inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012;19:70-4.
 26. Robison WG Jr, Nagata M, Laver N, Hohman TC, Kinoshita JH. Diabetic-like retinopathy in rats prevented with an aldose reductase inhibitor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30:2285-92.
 27. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Genetics in diabetic retinopathy: current concepts and new insights. *Curr Genomics*. 2013;14:289-99.
 28. Yoshii H, Uchino H, Ohmura C, Watanabe K, Tanaka Y, Kawamori R. Clinical usefulness of measuring urinary polyol excretion by gas-chromatography/mass spectrometry in type 2 diabetes to assess polyol pathway activity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;51:115-23.
 29. Chibber R, Molinatti PA, Kohner EM. Intracellular protein glycation in cultured retinal capillary pericytes and endothelial cells exposed to high-glucose concentration. *Cell Mol Biol*. 1999;45:47-57.
 30. Stitt AW. The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Exp Mol Pathol*. 2003;75:95-108.
 31. Goldin A, Beckam JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006;114:597-605.
 32. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res*. 1999;84:489-97.
 33. Ways DK, Sheetz MJ. The role of protein kinase C in the development of the complications of diabetes. *Vitam Horm*. 2001;60:149-59.
 34. Gurler B, Vural H, Yilmaz N, Oguz H, Satici A, Aksoy N. The role of oxidative stress in diabetic retinopathy. *Eye*. 2000;14:730-5.
 35. Wiroszko B, Wong TY, Simo R. Vascular endothelial growth factor and diabetic complications. *Prog Reti Eye Res*. 2008;27:608-21.
 36. Miller J, Le Couter J, Strauss E, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor A in intraocular vascular disease. *Ophthalmology*. 2012;120:106-14.
 37. Boyer DS, Hopkins JJ, Sorof J, Ehrlich JS. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2013;4:151-69.
 38. Stewart M. Anti-vascular endothelial growth factor drug treatment of diabetic macular edema: the evolution continues. *Curr Diabetes Rev*. 2012;8:237-46.
 39. Iandiev I, Pannicke T, Reichel MB, Wiedemann P, Reichenbach A, Bringmann A. Expression of aquaporin-1 immunoreactivity by photoreceptor cells in the mouse retina. *Neurosci Lett*. 2005;388:96-9.
 40. Uckermann O, Kutzera F, Wolf A, Pannicke T, Reichenbach A, Wiedmann P, et al. The glucocorticoid triamcinolone acetonide inhibits osmotic swelling of retinal glial cells via stimulation of endogenous adenosine signaling. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315:1036-45.
 41. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110:1677-82.
 42. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98:766-85.
 43. Ferris F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1996;94:505-37.
 44. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfuth U, Lang GE, Masin P, Schlingeman RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab mono therapy or combined with laser versus laser mono therapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:615-25.
 45. Stewart MW. Anti-VEGF therapy for diabetic macular edema. *Curr Diab Rep*. 2014;14:510.
 46. Vaz F, Silva F, Henriques J. O que se entende por terapêutica combinada no tratamento da retinopatia diabética? In: Henriques J, Nascimento J, Silva F, coordenadores. 25 Perguntas e respostas: Retinopatia diabética - novo paradigma de cuidados. Lisboa: Grupo de Estudos da Retina; 2012.
 47. Henriques J, Nascimento J, Rosa PC, Vaz FT, Amaro M. Laser fototérmico e sua interação com a retina humana. *Oftalmologia*. 2012;36:353-64.
 48. Rosa PC, Pinto R, Guitana M. Antiangiogénicos no tratamento da retinopatia diabética. In: Henriques J, Nascimento J, Silva F, coordenadores. 25 Perguntas e respostas: Retinopatia diabética - novo paradigma de cuidados. Lisboa: Grupo de Estudos da Retina; 2012.
 49. Cardillo JA, Melo LA Jr, Costa RA, Skaf M, Belfort R Jr, Souza-Filho AA, et al. Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005;112:1557-63.
 50. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:289-96.
 51. Shen X, Zhong Y, Xie B, Cheng Y, Jiao Q. Pigment epithelium derived factor as an anti-inflammatory factor against decrease of glutamine synthetase expression in retinal Müller cells under high glucose conditions. *Graef Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:1127-36.
 52. Tombran-Tink J, Barnstable CJ. Therapeutic prospects for PEDF: more than a promising angiogenesis inhibitor. *Trends Mol Med*. 2003;9:244-50.
 53. Silva R. Perspetivas futuras no tratamento da retinopatia diabética. In: Henriques J, Nascimento J, Silva F, coordenadores. 25 Perguntas e respostas: Retinopatia diabética - novo paradigma de cuidados. Lisboa: Grupo de Estudos da Retina; 2012.
 54. Negi A, Vernon SA. An overview of the eye in diabetes. *J R Soc Med*. 2003;96:266-72.
 55. Inoue M, Azumi A, Kajiura-Tsukahara Y, Yamamoto M. Ocular ischemic syndrome in diabetic patients. *Jpn J Ophthalmol*. 1999;43:31-35.
 56. Luty GA. Effects of diabetes on the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:ORSF81-7.

José HENRIQUES, Sara VAZ-PEREIRA, João NASCIMENTO, Paulo Caldeira ROSA

Doença Ocular Diabética

Acta Med Port 2015;28:107-113

Publicado pela **Acta Médica Portuguesa**, a Revista Científica da Ordem dos Médicos

Av. Almirante Gago Coutinho, 151

1749-084 Lisboa, Portugal.

Tel: +351 218 428 215

E-mail: submissao@actamedicaportuguesa.com

www.actamedicaportuguesa.com

ISSN:0870-399X | e-ISSN: 1646-0758



ACTA MÉDICA
PORTUGUESA

