

RETINOPATIA DIABÉTICA

Thaís Marino de Azeredo Bastos¹, Rodrigo Jorge²

- 5 1. Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
2. Setor de Retina e Vítreo, Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da FMRP-USP

10 1. Introdução

Retinopatia diabética (RD) é uma microangiopatia que afeta os vasos da retina, os quais são vulneráveis aos elevados níveis glicêmicos. Constitui a mais prevalente complicação do Diabetes Mellitus (DM), configura-se como uma das mais importantes causas de cegueira no mundo e a principal na população economicamente ativa. Atualmente, estima-se que a prevalência mundial de DM é da ordem de 415 milhões de pessoas¹, com estimativa de aumento progressivo devido ao crescimento e envelhecimento da população e aumento de fatores de risco associados, como obesidade e sedentarismo. Desses, estima-se que 34,6% tenham algum grau de retinopatia².

20 Múltiplas complicações oftalmológicas são conhecidas, como iridopatia, neuropatia óptica, refração instável, glaucoma, catarata, paralisia de nervos oculomotores, dentre outros, sendo a retinopatia a mais importante delas.

O diagnóstico precoce da RD e o bom controle metabólico são os principais fatores modificáveis que podem atuar na prevenção ou no retardo do surgimento da deterioração visual.

2- Fatores de Risco

O maior fator de risco para o desenvolvimento de retinopatia diabética é o tempo de doença^{4,5,6}. Após 15 anos do diagnóstico, 80% dos pacientes com diabetes tipo 1 terão algum grau de retinopatia. Após 20 anos de doença, aproximadamente 50% desses apresentarão a forma proliferativa. Quanto ao diabetes tipo 2, após 20 anos, 84 % dos pacientes insulino-dependentes e 53% dos não insulino-dependentes apresentarão sinais de retinopatia. Os pacientes que necessitam tratamento com insulina desenvolvem quadros mais graves dos que os tratados com hipoglicemiantes orais.

Um segundo relevante fator de risco é o controle glicêmico, cuja importância torna-se ainda maior na evolução da retinopatia já instalada. Almeja-se uma hemoglobina glicosilada menor que 6,5% a 7%.

5 Outros fatores conhecidos são hipertensão arterial, hipercolesterolemia, tabagismo (que parece agravar a hipóxia induzida pelo diabetes), gestação (cujas mudanças hormonais e metabólicas levam a um agravamento da RD) e nefropatia (além de fator de risco, um indicativo de gravidade do DM).

3- Fisiopatogenia

10 De um modo geral, a retinopatia diabética se desenvolve em um meio com hipóxia crônica. O fator inicial é a hiperglicemia, responsável por desencadear uma sequência de eventos que culmina em dano e disfunção endotelial da microvasculatura da retina. Diversos mecanismos bioquímicos tem sido propostos para explicar tais eventos, cujos resultados são: perda dos pericitos, espessamento
15 da membrana basal, inflamação crônica, leucostase, quebra da barreira hematorretiniana e acúmulo de radicais livres.

Os capilares retinianos são formados por células endoteliais e pericitos, que, por possuírem capacidade de contração, atuam na regulação do fluxo vascular. A perda dessas células, além de alterações do fluxo, acarreta enfraquecimento focal da
20 parede vascular, predispondo à formação de microaneurismas, os quais são incompetentes e cursam com extravasamento plasmático.

A inflamação também desempenha papel importante nesse extravasamento. Sabe-se que há um aumento na quantidade de citocinas pró-inflamatórias, que, além de aumentar a permeabilidade vascular, levam à leucostase e consequente
25 obliteração capilar.

A hiperglicemia, ainda, leva a um acúmulo de moléculas glicadas. Estas são responsáveis pelo espessamento da membrana basal endotelial, o que contribui para a oclusão capilar e consequente isquemia, o que causa liberação de radicais livres, responsáveis pelo estresse oxidativo celular.

30 Por fim, a quebra da barreira hematorretiniana permite o influxo de fluido ao parênquima, causando exsudação e edema.

Todas essas vias confluem para a hipóxia e isquemia crônica da retina. A retina isquêmica produz fatores pró-angiogênicos, dos quais se destaca o VEGF. Além de aumentar a permeabilidade vascular, desempenhando um papel importante no

edema macular diabético, o VEGF é responsável pela proliferação neovascular. Esta se inicia na retina, evidenciada pela formação de IRMAs, e de forma subsequente invade a membrana limitante interna e cresce sobre a superfície da retina e na face posterior do vítreo. A maturação dos neovasos leva a formação de um tecido fibrovascular, capaz de se contrair e com isso descolar a retina neurosensorial do epitélio pigmentado. A tração do vítreo sobre o nevaso na superfície da retina pode levar a hemorragia que pode ocupar toda a cavidade vítrea.

10 4- Clínica

a. Retinopatia diabética não-proliferativa:

A forma não-proliferativa caracteriza-se por acometer apenas a retina e não se estender para além da membrana limitante interna. A causa de diminuição da acuidade visual nessa forma é decorrente de edema ou isquemia macular. Podem ser observados micro-aneurismas, micro-hemorragias, exsudatos duros, edema do tecido retiniano, manchas algodinosas, alterações venosas e anomalias vasculares intrarretinianas (IRMA).

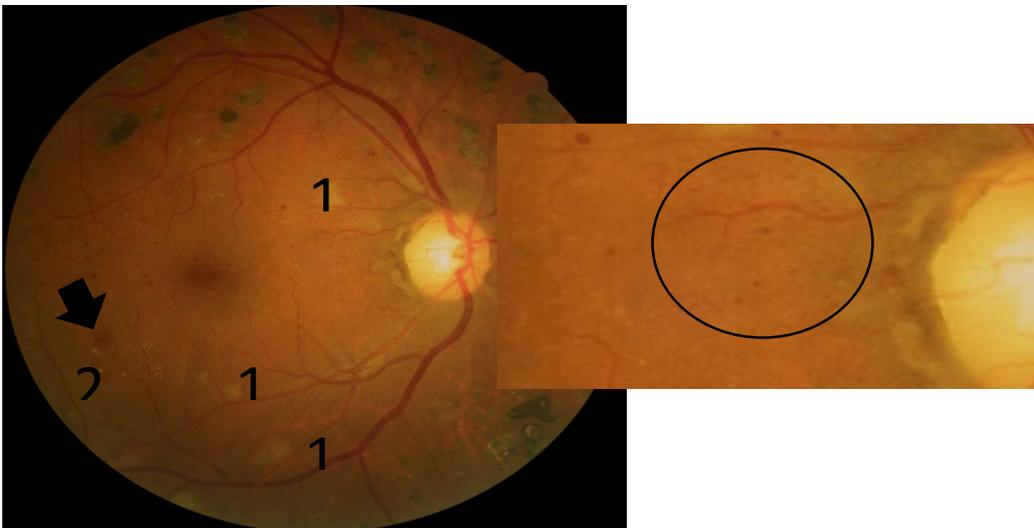


Figura 1.1: Sinais da retinopatia diabética não-proliferativa: os pontos avermelhados circulados na retinografia colorida são microaneurismas (evidenciados na segunda imagem). A seta evidencia uma hemorragia intra-retiniana. As lesões esbranquiçadas (1) são manchas algodinosas. As lesões amareladas (2) são exsudatos duros.

A presença de microaneurismas é a manifestação clínica mais precoce da retinopatia. São observados no fundo de olho como pontos avermelhados e constituem dilatações focais dos capilares, ocasionados pelo enfraquecimento da parede secundária à perda de pericitos. Na angiofluoresceinografia aparecem como pontos hiperfluorescentes.

As micro-hemorragias são intrarretinianas e em chama-de-vela (quando na camada de fibras nervosas) ou ponto-borrão (nas camadas intermediárias: plexiforme interna a plexiforme externa). Na angiofluoresceinografia, aparecem como áreas hipofluorescentes por bloqueio da visualização do contraste.

A retina possui duas barreiras hematorretinianas: uma interna e outra externa. A barreira hematorretiniana interna é formada pelo endotélio não fenestrado e com aderências juncionais. A barreira hematorretiniana externa é formada pelas junções entre as células do epitélio pigmentar da retina. Quando ocorre a quebra dessas barreiras, há extravasamento capilar de fluido rico em lipídeos e proteínas. No caso da retinopatia diabética, a quebra dessa barreira é evidenciada pela presença de exsudatos duros e/ou edema. Os exsudatos duros são alterações amareladas, compostas por macrófagos e lipoproteínas, que precipitam quando o fluido extravasado é reabsorvido. Localizam-se mais comumente na camada plexiforme externa e podem ser influenciados pela hiperlipidemia.

Quando há a incapacidade de reabsorção desse fluido, ocorre a formação do edema. Este pode ser focal ou difuso e configura a principal causa de baixa acuidade visual nos pacientes com retinopatia diabética não proliferativa. O melhor exame para avaliação do edema é a Tomografia de Coerência Óptica (OCT), evidenciando espessamento da retina e presença de fluido intrarretiniano ou subretiniano. É particularmente grave quando envolve o centro da mácula (denominado Edema Macular Clinicamente Significativo – EMCS), pois acarreta lesão e desorganização das camadas retinianas a longo prazo. O edema macular clinicamente significativo é definido pelos seguintes critérios¹⁰:

- Espessamento retiniano dentro de 500 μm do centro da mácula
- Exsudatos duros dentro de 500 μm do centro da mácula associado a espessamento retiniano
- Espessamento retiniano maior ou igual a 1 área de disco dentro de uma distância de 1 diâmetro de disco do centro da mácula

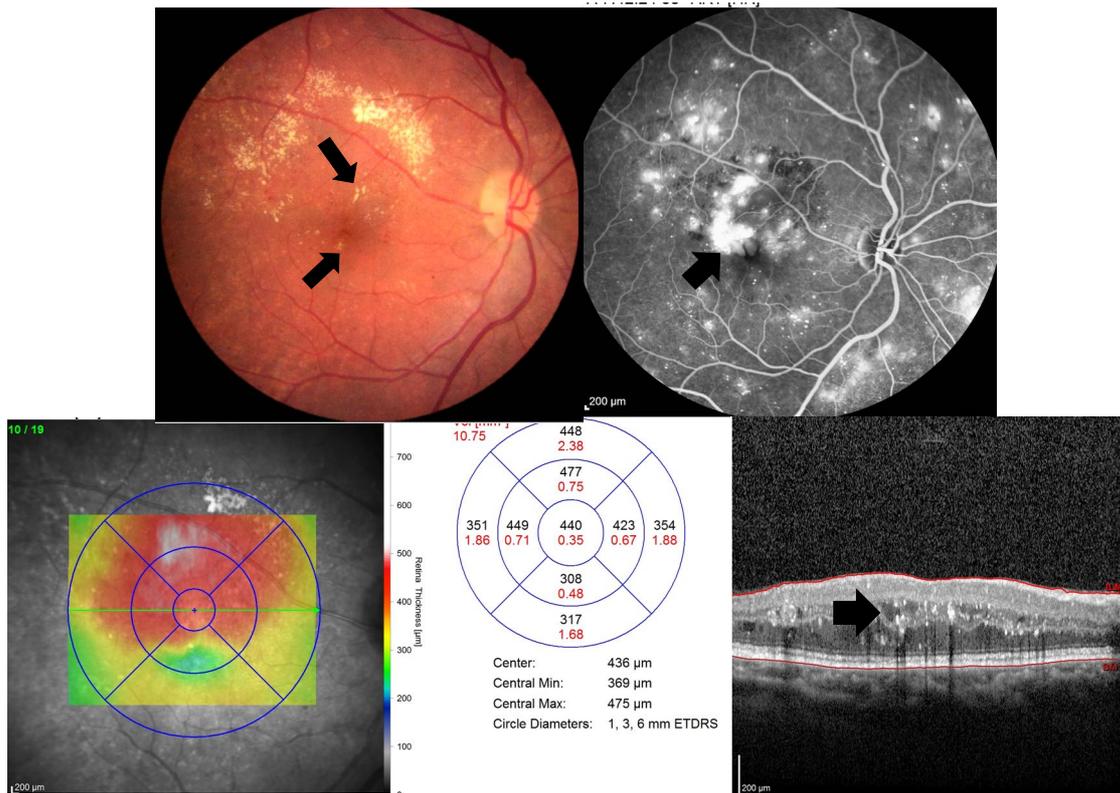


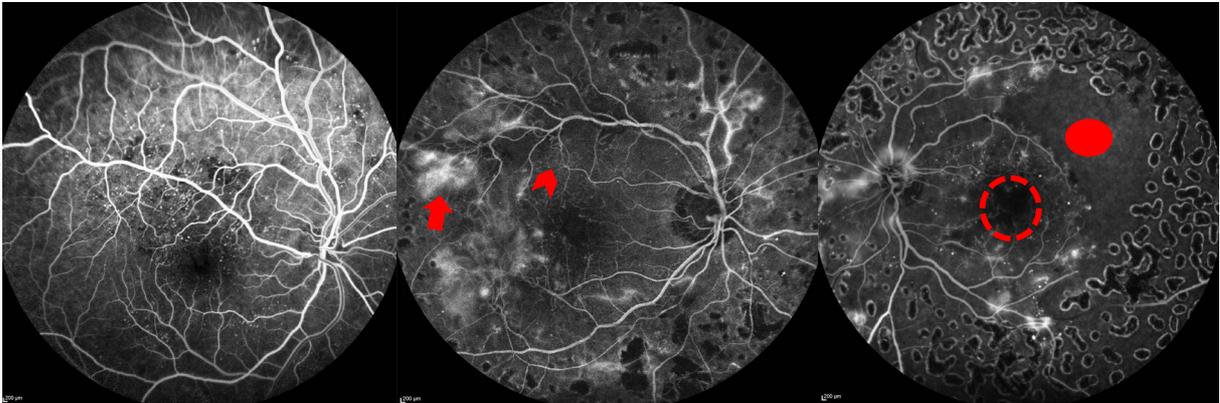
Figura 2: Edema macular clinicamente significativo: nota-se a presença de exsudatos duros dentro de 500 μ m do centro da mácula (como apontado na retinografia colorida), associado a espessamento retiniano (que pode ser evidenciado pelas imagens inferiores, correspondentes ao OCT). Nota-se, ainda, a presença de fluido intrarretiniano (apontado pela seta na imagem inferior)

A fisiopatogenia da RD inclui oclusão capilar e consequente isquemia. A evidência clínica inicial é a presença de manchas algodonoas. São lesões esbranquiçadas decorrentes da isquemia dos axônios da camada de fibras nervosas da retina e aparecem na angiofluoresceinografia como áreas de hipofluorescência focal.

Ainda decorrente da oclusão capilar, decorre a isquemia macular, que constitui a segunda principal causa de comprometimento visual nas formas não-proliferativas. À suspeita clínica, deve-se realizar angiofluoresceinografia, a qual evidencia um alargamento da zona foveolar avascular pelo comprometimento dos capilares perifoveais. O prognóstico visual nesses casos é ruim.

As anomalias venosas são evidenciadas por dilatação, tortuosidade, veias em alça, em rosário ou segmentadas.

As IRMAs são vasos finos e irregulares, oriundos de shunt entre as arteríolas e vênulas da retina e constituem um sinal de gravidade. À angiofluoresceinografia, não extravasam contraste, o que as diferencia dos neovasos.



- 5 Figura 3: Fases venosas da angiofluoresceinografia de 3 pacientes com retinopatia diabética. O primeiro apresenta a forma não proliferativa, com diversos pontos hiperfluorescentes que correspondem aos microaneurismas. O segundo apresenta a forma proliferativa. Evidencia-se a presença de IRMAS (cabeça de seta), que não extravasam corante e neovasos (seta), que extravasam contraste. O terceiro
- 10 apresenta importante área de isquemia, com ausência de enchimento vascular (região com círculo vermelho) e alargamento da ZAF ou zona avascular foveal (círculo tracejado).

4.2 Retinopatia diabética proliferativa (RDP)

- 15 A RDP é caracterizada pela formação de neovasos sobre a retina. O crescimento destes é influenciado pelos fatores angiogênicos secretados pela retina isquêmica, dentre os quais se destaca o VEGF. Podem estar presentes no disco óptico e na retina, geralmente adjacentes a áreas isquêmicas. O diagnóstico pode ser confirmado pela angiofluoresceinografia, que evidencia extravasamento de
- 20 corante pela parede malformada dos neovasos.

- O crescimento nos neovasos ocorre concomitantemente à formação de um componente fibroso, dando origem a uma proliferação fibrovascular. Essa pode complicar com descolamento tracional e regmatogênico da retina. Outras possíveis complicações da RDP são a hemorragia pré-retiniana e a hemorragia vítrea, como já
- 25 mencionado.

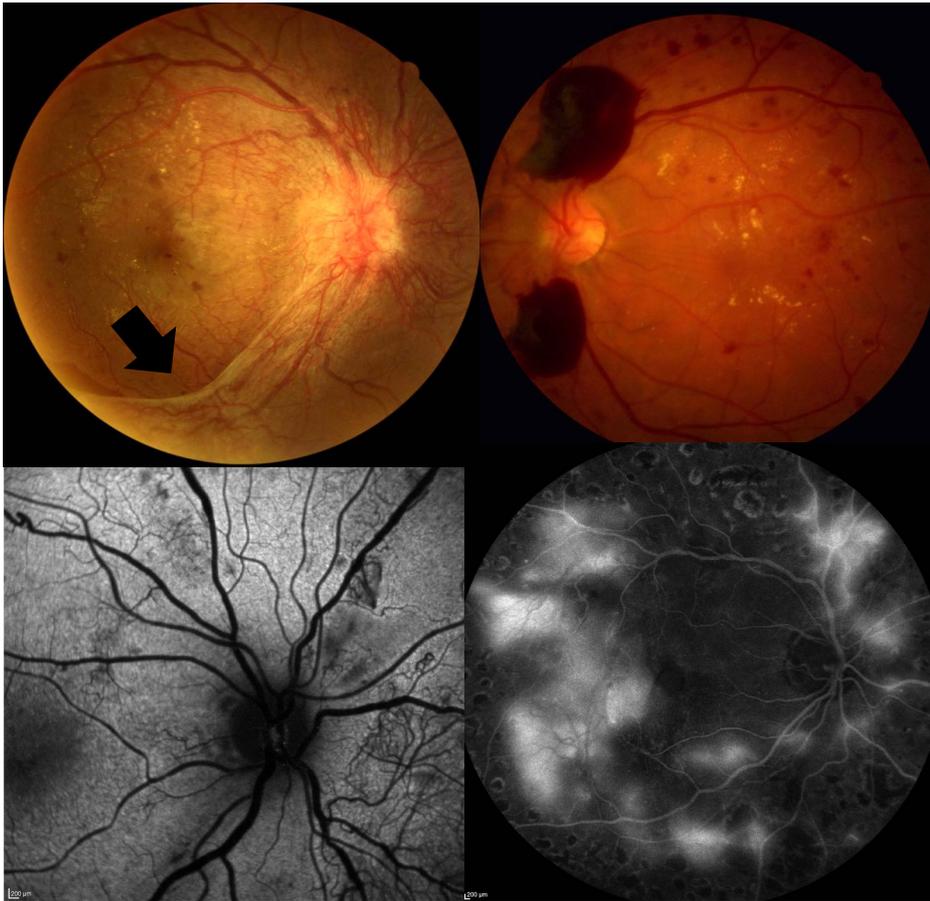


Figura 4. As duas retinografias coloridas superiores ilustram duas manifestações da retinopatia diabética proliferativa. Na primeira, notamos a presença de múltiplos neovasos, além de proliferação fibrovascular próxima a arcada inferior (evidenciada pela seta). Na segunda foto, nota-se duas hemorragias pré-retinianas (nota-se que há obscurecimento do contorno dos vãos subjacentes).

As imagens inferiores demonstram, respectivamente, neovasos próximos ao disco óptico em uma retinografia por autofluorescência após estímulo por laser azul e múltiplas áreas de extravasamento vascular de neovasos em uma fase tardia da angiofluoresceinografia.

5. Classificação

A retinopatia diabética é classificada quanto aos achados clínicos e à chance de progressão^{5,9}.

A retinopatia diabética é classificada em não-proliferativa (quando há neovasos de retina ou disco óptico) e proliferativa. De forma mais simplificada, adaptando-se a classificação original do ETDRS¹⁰, a não proliferativa divide-se em:

- Leve: presença apenas de microaneurismas

- Moderada: outras manifestações clínicas de RDNP além de microaneurismas, mas que não se enquadram na forma grave.

- Grave: Presença de 1 dos seguintes achados (regra 4-2-1):

- hemorragias nos 4 quadrantes

- alterações venosas em 2 quadrantes

- IRMA em 1 quadrante

- Muito grave: Presença de dois ou mais dos critérios de gravidade

A retinopatia diabética proliferativa é definida pela presença de neovasos e/ou hemorragia vítrea ou pré-retiniana e/ou descolamento de retina tracional.

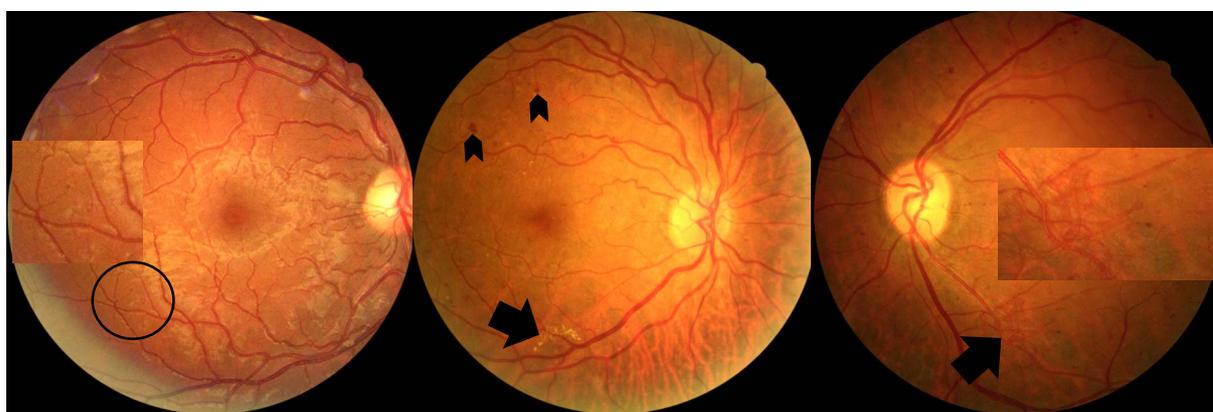


Figura 5: Retinografias coloridas exemplificando a classificação da retinopatia diabética não-proliferativa. Na primeira imagem, em evidência, microaneurismas discretos em uma RDNP leve. Na segunda imagem, presença de microhemorragias (cabeça de seta) e exsudatos (seta) em uma RDNP moderada. Na terceira imagem, evidenciada a presença de IRMA (seta) em uma RDNP grave.

6. Tratamento

O tratamento inicia-se com a orientação adequada dos pacientes. Esses devem ser instruídos quanto a necessidade de exames oftalmológicos periódicos, mesmo que assintomáticos. Uma boa acuidade visual não exclui a possibilidade de alterações oftalmológicas significativas. A triagem deve se iniciar logo após o diagnóstico dos pacientes com DM tipo II e 5 anos após o diagnóstico dos pacientes DM tipo I, e, na ausência de alterações, deve ser realizado anualmente. Gestantes com DM devem realizar o exame ainda no primeiro trimestre. A orientação deve incluir a necessidade de controle glicêmico adequado, bem como de fatores de risco adicionais, como controle pressórico e da dislipidemia.

Pacientes com retinopatia diabética não proliferativa leve ou moderada e sem edema macular devem ser acompanhados com exames clínicos periódicos e documentados com retinografia para posterior comparação. A frequência dos exames varia com a gravidade do quadro. Recomendam-se consultas anuais nas formas leves e a cada 3 meses nas formas graves⁵.

Quando há a presença de edema macular clinicamente significativo, as opções terapêuticas incluem a de injeções intra-vítreas de anti-VEGF ou corticoide, combinadas ou não com a aplicação de laser focal ou em grade. Sabe-se que o VEGF aumenta a permeabilidade vascular, e, por isso, possui importante papel na fisiopatogenia do edema macular. Os anti-angiogênicos atualmente são a terapêutica de escolha, e os disponíveis para uso clínico são o ranibizumabe, o bevacizumabe, o aflibercept e, para o futuro, o conbercept e o brolucizumabe.

Como pacientes com retinopatia diabética não-proliferativa grave possuem alta chance de progressão para a forma proliferativa, o tratamento de ambos os casos é semelhante e realizado com anti-VEGF e panfotocoagulação da retina. O laser é utilizado para diminuir a área de retina isquêmica e, conseqüentemente, diminuir a produção de VEGF. Além disso, acredita-se que ocorre o aumento da tensão de oxigênio intraocular, pela diminuição do consumo pelas áreas de retina tratadas e pela maior difusão da coroide nas áreas de cicatriz. O anti-VEGF atua na diminuição do extravasamento vascular, na regressão dos neovasos e na melhora da hemorragia vítrea.

A vitrectomia também se configura como opção terapêutica. Dentre as indicações, as principais são: casos de hemorragia vítrea que persiste por mais de 3 a 6 meses ou recorrentes apesar de terapêutica máxima, descolamento de retina tracional envolvendo a mácula, descolamento de retina misto (tracional e regmatogênico) e hemorragia sub-hialóide pré-macular densa.

7. Bibliografia

30

- 1- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 / Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. -- São Paulo : Editora Clannad, 2017

- 2- 7- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556–564. doi:10.2337/dc11-1909
- 5 3- Detecção e tratamento das complicações crônicas do diabetes melito: Consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes e Conselho Brasileiro de Oftalmologia . J.L. GROSS, M. NEHME - Sociedade Brasileira de Diabetes;Conselho Brasileiro de Oftalmologia.
- 10 4- Nihat Sayin, Necip Kara, Gökhan Pekel . Ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015 Feb 15; 6(1): 92–108. Published online 2015 Feb 15. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.92
- 15 5- Diabetic Retinopathy PPP - Updated 2017 - AAO PPP Retina/Vitreous Panel, Hoskins Center for Quality Eye Care
- 6- 3.ed. Retina e vítreo/ editors Marcos Ávila, Jacó Lavinsky, Carlos Auhusto Moreira Júnior; coordenação Milton Ruiz Alves – 3 ed. – Rio de Janeiro: Cultura Médica: Guanabara Koogan, 2013. (Oftalmologia Brasileira/CBO)
- 20 7- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102(4):520-6.
- 25 8- CORREA, Zélia Maria da Silva e EAGLE JR, Ralph. Aspectos patológicos da retinopatia diabética. *Arq. Bras. Oftalmol.* [online]. 2005, vol.68, n.3, pp.410-414.
- 9- Wilkinson CP, Ferris FL III, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1679.
- 30 10- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group.Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS *Arch Ophthalmol* 1995;113(9):1144-55.
- 35 11- Bowling, Brad. Kanski: oftalmologia clínica: uma abordagem sistemática/ 8 ed. – Elsevier, 2016
- 12- BrownDM,NguyenQD,MarcusDM,etal.RIDEandRISEResearchGroup.Long-termoutcomesof ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month

results from two phase III trials: RISE and RIDE. Ophthalmology 2013;120(10):2013-22.

13- ElmanMJ, BresslerNM, QinH,etal. -

5 DiabeticRetinopathyClinicalResearchNetwork.Expanded2- year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology 2011;118(4):609-14.

14- Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. Ophthalmology

10

15-DiabeticRetinopathyClinicalResearchNetwork. Aflibercept, bevacizumab, orranibizumab for diabetic macular edema. N Engl J Med 2015;372(13):1193-203.

16- American Academy of ophthalmology - 2017-2018 Basic and Clinical Science Course, Section 12: Retina and Vitreous

15

20

25