

RESUMO

A retinopatia é das complicações mais comuns e está presente tanto no diabetes tipo 1 quanto no tipo 2, especialmente em pacientes com longo tempo de doença e mau controle glicêmico. Quando culmina em perda visual é considerada trágica e constitui fator importante de morbidade de elevado impacto econômico, uma vez que a retinopatia diabética é a causa mais freqüente de cegueira adquirida. A fisiopatologia das alterações microvasculares do tecido retiniano está relacionada à hiperglicemia crônica, que leva a alterações circulatórias como a perda do tônus vascular, alteração do fluxo sanguíneo, aumento da permeabilidade vascular e conseqüentemente extravasamentos e edemas e, por fim, obstrução vascular que leva à neovascularização, com vasos frágeis que se rompem, levando a hemorragias e descolamento da retina. O controle metabólico e pressórico estritos podem retardar a progressão da retinopatia. Até o momento, nenhum agente farmacológico se mostrou eficaz em prevenir, retardar ou reverter a retinopatia diabética. O tratamento disponível no momento é a fotocoagulação a laser de argônio e, em alguns casos, a vitrectomia. O sucesso do tratamento depende da detecção precoce das lesões. Muitos estudos têm revelado mecanismos, assim como antagonistas importantes na evolução da retinopatia. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/2:217-227)

Descritores: Retinopatia diabética; Tratamento

ABSTRACT

Diabetic Retinopathy.

Diabetic retinopathy is a frequently observed complication in both type 1 and type 2 diabetes, specially in patients with long term disease and poor glicemic control. Irreversible visual loss appears at the final stages of diabetic retinopathy and it is considered one of the most tragic of diabetic complications. It is also considered an important factor of morbidity and has a high economical impact once it is the leading cause of blindness. The pathophysiology of the retinal microvascular alterations is related to the chronic hyperglycemia that leads to the following circulatory disturbances: loss of vascular tonus, increase in vascular permeability, edema and exudation, with vascular obstruction and ischemia that stimulates neovascularization, which may lead to fibrous retraction and vitreous hemorrhages with retinal detachment. Recent studies have indicated that the strict glicemic and blood pressure controls are effective in reducing or blocking the progression of retinopathy. Up to now no pharmacological agents have shown to be effective in preventing or reducing neovascularization and visual loss. Presently, the most effective available treatment for proliferative retinopathy is laser photocoagulation. Further studies are needed to obtain new products and technologies that could effectively prevent or block retinopathy progression. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/2:217-227)

Keywords: Diabetic retinopathy; Treatment

Adriana Bosco
Antonio Carlos Lerário
Danilo Soriano
Rosa Ferreira dos Santos
Píndaro Massote
Daniela Galvão
Ana Cristina H. M. Franco
Saulo Purisch
Antônio Rodrigues Ferreira

*Centro de Pesquisas em
Endocrinologia (CEPCEM) e
Serviço de Endocrinologia e
Metabologia, Santa Casa de Belo
Horizonte, MG; e Hospital das
Clínicas, Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo, SP.*

*Recebido em 20/07/04
Revisado em 25/10/04
Aceito em 12/12/04*

ATUALMENTE, ESTIMA-SE QUE 7 a 8% da população mundial seja portadora de diabetes mellitus (DM) e, somente nas Américas, em 1996, o número de casos chegou a 30 milhões, o que representa mais de um quarto do total de pessoas acometidas por esse mal no mundo (1).

A prevalência no Brasil é comparável à dos países mais desenvolvidos, onde o DM é considerado o maior problema de saúde. No nosso país, situa-se entre as 10 maiores causas de mortalidade (1). Entretanto, é na sua morbidade que se concentra o maior impacto sócio-econômico.

Os resultados do *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) comprovaram que a hiperglicemia crônica é o fator causal mais importante para o desenvolvimento da microangiopatia (2), que acomete em particular rins e olhos (3,4). A retinopatia diabética (RD) é a complicação vascular mais específica, tanto do DM tipo 1 quanto do tipo 2, e quando resulta em cegueira é considerada uma das complicações mais trágicas (5,6). A incidência de cegueira diabética é difícil de ser estimada a partir de informações disponíveis, mas sabe-se que a amaurose é 25 vezes mais comum em diabéticos que em não-diabéticos. Quase 100% dos indivíduos com DM1 irá progredir para alguma forma de retinopatia após 15 anos de doença, sendo que, destes, aproximadamente 60% irá desenvolver a forma mais grave que é a proliferativa. Este estágio é caracterizado pela formação de novos vasos na retina que crescem em direção à interface vítrea, podendo evoluir para a perda irreversível da acuidade visual, principalmente pelo descolamento tractional da retina (3,6,7).

Nos Estados Unidos (EUA), aproximadamente 16 milhões de pessoas possuem DM. Desse grupo, 700.000 já cursam com doença retiniana e 65.000 progredem a cada ano para o estágio mais avançado que é a retinopatia proliferativa (6,8). Além disso, aproximadamente 9.000 pacientes com DM nos EUA e aproximadamente 40.000 em todo mundo tornam-se cegos a cada ano em consequência da retinopatia diabética fazendo, portanto, do DM a maior causa de cegueira entre os americanos em idade produtiva (5,6,8,9). No Brasil, os dados sobre morbidade relacionada ao DM são escassos, e um estudo em Ribeirão Preto demonstrou que entre 112 pacientes com DM1, com duração entre 0 e 43 anos, a frequência das complicações foi de 29,9% para retinopatia, 11,3% para nefropatia e 50,9% para neuropatia (10). No âmbito internacional, um dos estudos mais importantes é o de Wisconsin, com seguimento de 10 anos, o qual concluiu que, entre 5,8 milhões de pacientes com DM

estudados na América, 15,8% apresentava RD proliferativa (RDP), sendo 5,5% de alto risco (6).

O impacto econômico e social causado pelo DM, que já é considerado problema de saúde pública, deve-se em maior parte a essas complicações que encurtam a vida produtiva dos indivíduos, piorando sua qualidade de vida e a de seus familiares. Estimativas disponíveis indicam que em alguns países, o DM pode comprometer de 5 a 14% das despesas destinadas à saúde. O custo anual com a cegueira nos EUA chega a U\$13.607,00 por pessoa em benefícios de assistência social e, se houvesse maior empenho em programas de prevenção para o desenvolvimento da doença ocular com acompanhamentos oftalmológicos regulares e tratamento precoce, a economia para o governo seria de mais de 100 milhões de dólares (9). Em todos os outros estudos clínicos e populacionais de coorte com maior seguimento, os dados são consistentes entre si e podem ser comparados. Tais dados sugerem que, a despeito dos diferentes períodos e populações estudadas, a incidência e progressão da retinopatia permanecem inalteradas, sendo a duração do DM uma das variáveis de risco mais importantes (5,6), embora não exerça sempre um efeito linear constante.

Os níveis séricos elevados de glicose induzem a uma série de anormalidades bioquímicas e celulares na retina, que podem provocar as alterações vasculares encontradas na RD. Como exemplo, aumento na atividade da via dos polióis, glicação não-enzimática de proteínas, estresse oxidativo e ativação da proteína kinase C pela síntese de diacilglicerol. Entretanto, até o presente momento, o exato mecanismo, ou o conjunto de mecanismos pelos quais a hiperglicemia leva à retinopatia, permanece obscuro (7,8).

A anormalidade que tem atraído interesse, e que tem sido demonstrada por alguns autores, é a adesão dos leucócitos polimorfonucleares à parede do capilar retiniano, levando à sua oclusão, extravasamento vascular, contribuindo para a hipóxia tecidual e consequente liberação do Fator de Crescimento do Endotélio Capilar, principal responsável pela formação de neovasos na retina (11-13).

A progressão da retinopatia diabética nos pacientes com DM1 tem sido retardada com a melhora do controle metabólico, mesmo que uma piora transitória ocorra em um curto período de tempo (3 a 12 meses) após o início do tratamento intensivo, como demonstrou o DCCT (2,14). Embora uma diminuição na progressão da retinopatia já estabelecida ocorra com a melhora do controle glicêmico, esse domínio é difícil de ser atingido e principalmente mantido (2,5), e sabemos que um número considerável de

pacientes irá, a despeito do controle, desenvolver ou avançar a doença ocular, sugerindo que outros fatores também influenciam o seu desenvolvimento (4,14).

ANATOMIA DA RETINA E ALTERAÇÕES MICROVASCULARES NA RETINOPATIA DIABÉTICA

Classicamente, sob a luz da microscopia óptica, a retina é composta por 10 camadas: membrana limitante interna, camada de fibras nervosas, camada de células ganglionares, plexiforme interna, nuclear interna, plexiforme externa, os fotorreceptores (nuclear externa, segmento interno e o externo) e epitélio pigmentado da retina (15,16). A camada dos fotorreceptores é composta de células chamadas cones e bastonetes. Essas células estão próximas à superfície externa da retina e a luz, para atingi-la, deve atravessar toda a cavidade vítrea e a retina interna. Após a fotorrecepção, o sinal é conduzido para as células bipolares, (camada nuclear interna), que transmitem os sinais para a camada de células ganglionares, cujos axônios se agrupam na superfície interna da retina para formar o nervo óptico. A camada mais externa da retina é o epitélio pigmentado da retina, o qual está em íntimo contato com os segmentos externos dos fotorreceptores (16,17). O suporte metabólico para a retina interna vem da rede vascular arteriolar/capilares e pós-capilar, que atravessa a camada ganglionar e se estende até a camada plexiforme externa (15,16).

A retina também possui colunas de sustentação, compostas pelas células gliais (ou fibras de Müller), que sustentam o metabolismo dos neurônios da retina. O suporte para a retina externa é dado por difusão através dos vasos da coróide que estão adjacentes ao epitélio pigmentar da retina. Juntos, os vasos da retina e o epitélio pigmentar formam a barreira hemato-retiniana (BHR), uma forte barreira contra macromoléculas, fazendo da retina neural um tecido imunologicamente privilegiado e propiciando mecanismo para controlar fluxo de fluidos e metabólitos (15,16).

O termo microcirculação é normalmente empregado para o fluxo sanguíneo que ocorre em vasos menores que 300 micrômetros (μm), vasos com diâmetro até 37,5 vezes maior que o da hemácia ($8\mu\text{m}$) (16). Os capilares são tubos cilíndricos, revestidos por endotélio (uma camada íntima que confere força transvascular), não circundados por músculo liso e somente com um mínimo de tecido conectivo. Os capilares são revestidos por uma membrana basal que ancora suas células endoteliais à matriz intersticial adjacente (17). O endotélio dos capilares é rodeado, em

intervalos irregulares, por células murais chamadas pericito ou células de Rouget. Há controvérsias se os pericitos exercem papel regulador no fluxo sanguíneo dos capilares, pós-capilares e vênulas, mas a presença de actina, miosina e tropomiosina sugere capacidade contrátil. O que ocorre nos capilares retinianos dos diabéticos é a perda desses pericitos, tornando-os vasos acelulares ou fantasmas (18,19), fato este que parece permitir o processo angiogênico (19).

Os vasos da retina de humanos e animais são caracterizados por células endoteliais contínuas, não fenestradas, com junções intercelulares impermeáveis, que se apresentam para formar a barreira hemato-retiniana (BHR). A interação entre as células endoteliais forma a barreira que permite ao tecido, assim como ao endotélio capilar e ao epitélio pigmentar da retina, criarem condições para um tecido com integridade funcional. A junção intercelular representa um pequeno poro (9 a 11nm) que é responsável pelas trocas transcapilares de água e outras moléculas hidrofílicas menores que 15Å . Podemos encontrar três tipos de junções intercelulares que fazem essa mediação no endotélio: as junções ou zonas de oclusão (*tight junctions*), as zonas de adesão e as junções *gap*. Entre as células endoteliais dos vasos da retina existem apenas zonas de oclusão entremeadas com desmosomos. No DM, encontramos com frequência a ruptura destas junções, principalmente das junções de oclusão (18,20). A ruptura destas junções, a chamada quebra da BHR, é considerada a marca da RD e caracteriza uma gama de complicações como, por exemplo, edema macular. Além disso, precede a neovascularização que pode levar à cegueira (19-21). Nos capilares retinianos dos pacientes com DM, sob a luz da microscopia eletrônica, podemos observar:

- a) inúmeros capilares com as junções interendoteliais abertas;
- b) aumento na vacuolização citoplasmática (aumento do transporte vesicular);
- c) pericitos com alterações degenerativas e;
- d) espessamento da membrana (lâmina) basal do capilar, um fenômeno que ocorre unânime e precocemente no DM, e que é muito reproduzido em estudos experimentais (21). Este espessamento, cuja causa ainda é desconhecida (21,22), altera a função celular e/ou a difusão de oxigênio e reduz o contato entre os pericitos e a célula endotelial, contribuindo para as alterações vasculares dos diabéticos. Ocasionalmente, podemos também observar nos vasos da retina um afilamento focal do citoplasma, formando fenestras. Tanto os capilares quanto as vênulas podem apresentar fenestras cujo diâmetro pode variar entre 50 e

60nm. As fenestras são normalmente fechadas por um fino diafragma que pode ser simples ou duplo. O tecido na região dos vasos fenestrados encontra-se usualmente atrófico. Os vasos retinianos de indivíduos normais apresentam conexões intercelulares compactas e não contêm células endoteliais fenestradas (18,20).

PATOGÊNESE DA RETINOPATIA DIABÉTICA

As possíveis causas das alterações anatômicas da retina são agrupadas em 3 categorias: bioquímicas, hemodinâmicas, endócrinas (7). As categorias interagem entre si e apresentam seqüência temporal, sendo a bioquímica a anormalidade mais consistentemente ligada ao início destas alterações (3,7,21).

Via dos polióis

A via dos polióis é considerada importante no aspecto patogênico, pois a captação de glicose pelo tecido retiniano é independente da insulina. Os níveis de glicose neste tecido estão em equilíbrio com a glicemia plasmática, e o excesso desta ativa a via dos polióis, que converte glicose em sorbitol, através da aldose redutase, e sorbitol em frutose, pela ação da sorbitol desidrogenase (7,21). Em muitos tecidos, o acúmulo celular de sorbitol é negligenciável, no entanto, na retina, assim como nos tecidos renal e nervoso, o aumento na concentração intracelular de sorbitol resulta em efeitos osmóticos adversos, os quais levam a um aumento de influxo de líquido, alterações na permeabilidade da membrana e subsequente início da patologia celular. Além disso, o acúmulo de sorbitol intracelular está ligado à depleção de mioinositol, o que, por sua vez, determina a redução do metabolismo do fosfoinositol, e leva à disfunção celular e a lesões anatômicas. Ainda relacionado com a via dos polióis, por haver depleção dos níveis de NADPH e NAD, a síntese de óxido nítrico está bem diminuída, o que pode levar à vasoconstrição, redução do fluxo sanguíneo, isquemia e lesão tissular (21,23).

Estresse oxidativo

Por outro lado, a depleção do NADPH relaciona-se também com o “estresse oxidativo”, ou seja, o NADPH é importante na redução do glutation, que está implicado na eliminação do peróxido formado. Uma vez o NADPH reduzido, há acúmulo de radicais livres nos pacientes diabéticos, gerando, assim, o chamado estresse oxidativo, cada vez mais implicado no desenvolvimento das complicações do DM (21,23).

Glicação não-enzimática

Outra grande contribuinte para a patogênese das complicações do DM é a glicação não-enzimática. A hiperglicemia leva à glicação de proteínas e lipídeos, cuja oxidação produz glicotoxinas e produtos finais de glicosilação avançada (PFGA) (21,24). O aumento nos níveis dos PFGA correlaciona-se com a duração do DM e a gravidade das complicações e também com estresse oxidativo. Os PFGA são encontrados no plasma, parede dos vasos e tecidos, e exercem sua ação através de receptores expressos no endotélio, promovendo aumento da permeabilidade vascular e trombogenicidade (24).

Diacilglicerol / proteína quinase C e a endotelina

Vários outros mecanismos que controlam o tônus vascular, como a via diacilglicerol/proteína quinase C e a endotelina, estão ativados no DM e podem contribuir para a perda da regulação vascular hemodinâmica (25).

Adesão dos leucócitos

Embora a retinopatia não seja considerada doença inflamatória, na última década têm sido demonstradas fortes evidências do envolvimento dos leucócitos na obstrução capilar, que é a lesão precursora da neovascularização (12,13). Segundo alguns autores, os leucócitos têm participação ativa na oclusão da microvasculatura retiniana, assim como na hipoperfusão e no extravasamento vascular. A participação dos leucócitos polimorfonucleares na retinopatia foi demonstrada tanto em humanos quanto em ratos diabéticos induzidos por Estreptozotocina (12,13,26). Miyamoto e cols. (11) demonstraram aumento significativo dos leucócitos na retina de ratos diabéticos no terceiro dia após a indução do DM, e sua permanência em níveis elevados em relação aos controles até o final do estudo que durou 4 semanas. Durante este período, foi observada também uma significativa associação entre o aumento da adesão dos polimorfonucleares ao endotélio, com o aumento da permeabilidade do capilar e com o extravasamento de albumina, sugerindo a participação dos leucócitos na quebra da barreira hemato-retiniana.

Algumas condições podem favorecer a adesão dos leucócitos aos capilares como, por exemplo, a redução na pressão de perfusão que ocorre nos estágios iniciais do DM devido à vasoconstrição, à diminuição da luz do vaso por edema perivascular e também ao edema do endotélio. Todas estas situações levam à liberação de fatores quimiotáticos e à expressão de moléculas de adesão (12).

Duas classes de receptores de leucócitos são expressas pelo endotélio: as seletinas e as moléculas de adesão celular (MAC) (26). As seletinas E são receptores de adesão com um domínio semelhante ao fator de crescimento epidérmico, que se expressam de maneira transitória no endotélio em resposta à Interleucina-1 e ao fator de necrose tumoral- α (TNF- α), permitindo a adesão de neutrófilos ao endotélio inflamado (26,27). As seletinas P estão presentes nas plaquetas e células endoteliais e aderem-se aos fagócitos. Os receptores da superfamília das imunoglobulinas (Ig), no caso, são representados pelas moléculas de adesão intercelular 1 (MAI 1) e pelas moléculas de adesão vascular 1 (MAV 1) (26). Estas moléculas se expressam nos endotélios ativados também pelo TNF- α e pela interleucina-1. Essas moléculas interagem com as β -integrinas, em particular com as do tipo 2 (CD11/CD18) exclusivas e presentes nos leucócitos ativados, produzindo firme adesão e migração leucocitária (12,13,27). Cavallo e cols. (28) determinaram altos níveis circulantes de TNF- α no DM1 em relação ao DM2. Eles analisaram também vasos da coróide e da retina, e o resultado revelou vaso-oclusão em ambas as vasculaturas dos indivíduos diabéticos quando o TNF se apresentava elevado e, além disso, a expressão das MAI-1 se encontrava aumentada nesses pacientes. O primeiro estudo a investigar a localização das MAC-1 e das seletinas em indivíduos normais também utilizou vasos da coróide e vasos da retina, e observou elevada imuno-reatividade das MAC-1 nos indivíduos diabéticos em relação aos controles normais (12).

Fator Vascular de Crescimento Endotelial (VEGF)

A combinação das alterações bioquímicas e hemodinâmicas leva à hipoperfusão da retina, desenvolvimento de anóxia e extravasamento vascular. A hipóxia que ocorre em algumas áreas da retina pode tanto estimular a produção quanto facilitar a ação dos fatores de crescimento que irão desencadear a angiogênese, dentre eles o mais específico é o VEGF. Além da hipóxia, os produtos finais de glicosilação estão implicados diretamente no aumento do RNA-m para VEGF *in vitro* (23).

Os fatores de crescimento são proteínas com propriedade de induzir mitose, mas podem também induzir quimiotaxia, síntese de matriz extracelular e diferenciação celular. Numerosos fatores celulares e ambientais interagem *in vivo* com os fatores de crescimento. O envolvimento dos fatores de crescimento (GF) na RD é baseado em observações clínicas e experimentais e é responsável pelo aumento na permeabilidade capilar e na angiogênese que ocorrem

nesta patologia (7,30). Baseando-se nisso, o tratamento da RD até meados da década de 60 consistia na ablação da pituitária, o que, presumivelmente, interromperia a produção de hormônio de crescimento e levaria à diminuição do fator de crescimento *insulina-like* (IGF-1) (5,7,30).

Os fatores de crescimento oculares pró-angiogênicos envolvidos são:

1) Fator de crescimento *insulina-like* 1 (IGF-1), cujos receptores são encontrados nas células endoteliais vasculares da retina; sua atividade angiogênica experimental na córnea e retina é fraca. O IGF-1 parece não ter um papel causador na retinopatia diabética, mas pode agir mais como um fator agravante do que como principal fator angiogênico;

2) Fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), sob as isoformas A e B, também foram detectadas nas células endoteliais da retina e no epitélio pigmentado da retina, em retina *postmortem*;

3) Fator de crescimento dos fibroblastos (FGF), através da regulação da expressão do VEGF nas células endoteliais (31) e;

4) Fator vascular de crescimento endotelial (VEGF), o mais potente agente permeabilizante e o que tem recebido maior atenção (29,31,32).

A célula endotelial da retina possui inúmeros receptores para o VEGF, e a hipóxia aumenta o conteúdo de seu RNA mensageiro (RNAm) nos pericitos, células endoteliais e epitélio pigmentado da retina (29,32). Em adição, o conteúdo de VEGF no fluido vítreo e/ou ocular se mostrou bem mais elevado em pacientes com RDP do que em indivíduos com retinopatia simples (31,33). Em estudos experimentais, a expressão do gene para VEGF, através da hibridização *in situ*, mostrou-se aumentada nas camadas ganglionar e nuclear interna de ratos diabéticos. Apesar da relação do VEGF com a retinopatia proliferativa, ele é detectado bem antes do início do processo angiogênico, e seus receptores foram identificados também em retinas controle, sugerindo um papel importante desse na função ocular normal (23). Somando-se à angiogênese, o fator de crescimento também desempenha função no aumento da permeabilidade vascular. O provável mecanismo seria a fosforilação de proteínas encontradas nas junções de oclusão, principalmente da ocludina e da tirosina da zona de oclusão-1, ambas de fundamental importância para o controle da permeabilidade vascular (29,32). Desta forma, temos a quebra da barreira hemato-retiniana vascular, permitindo a passagem de pequenas e grandes moléculas para o espaço extravascular e extravasamento de albumina, facilitando a migração e

adesão de leucócitos ao endotélio (29,30,33). Os receptores do VEGF são o VEGFR-1 (flt-1) e VEGFR-2 (flk-1/KDR), que são encontrados quase exclusivamente nas células epiteliais. O flt-1 parece mediar permeabilidade vascular, enquanto flk-1/KDR parece estar envolvido em processos angiogênicos (34,35).

Outro dos novos fatores reguladores do crescimento endotelial descobertos recentemente, porém atuando como o mais potente inibidor da angiogênese, é o fator derivado do epitélio pigmentar (PEDF), que parece também atuar na retinopatia diabética, regulando a angiogênese, uma vez que se encontra diminuído em olhos com RDP ativa e em presença de hipóxia (36).

Sumarizando as propriedades que tornam o VEGF fundamental na retinopatia diabética:

1) O VEGF é conhecido por induzir hiperpermeabilidade em microvasos, ou quebra da barreira hemato-retiniana, que é a alteração funcional mais precocemente observada na retinopatia simples;

2) A produção do VEGF é aumentada pela isquemia, e a neovascularização é quase sempre associada com hipoperfusão ou ausência de perfusão capilar;

3) O número de receptores para VEGF nas células endoteliais da retina é substancialmente maior que nas células endoteliais de outros tecidos, como na aorta, por exemplo, e aumenta em resposta à hipóxia;

4) O VEGF é difusível e solúvel em água e, devido a isso, causa neovascularização não só na retina, mas também nos tecidos oculares anteriores, como íris e córnea. O VEGF se distribui através das camadas da retina, sendo mais pronunciado na camada de fibras nervosas, especialmente próximo ao disco óptico, e em torno de grandes vasos, onde se observa a quebra da barreira (29,33).

NEOVASCULARIZAÇÃO

A angiogênese é definida como a formação de novos vasos sanguíneos a partir de estruturas vasculares pré-existent e está envolvida tanto em processos fisiológicos (desenvolvimento placentário, embrionário e endometrial, ovulação, cicatrização de feridas e reconstituição óssea) como em condições patológicas como, por exemplo, artrite reumatóide, psoríase, doença coronariana isquêmica, crescimento tumoral e RD (37,38).

A fisiopatologia do processo angiogênico envolve uma seqüência coordenada de eventos que são influenciados por sinais biológicos, tais como hipóxia,

e por fatores mecânicos, como alterações de fluxo, pressão e formato da célula sanguínea (37,39). Os vasos sanguíneos da retina humana normalmente não crescem após o nascimento (40,41). Toda neovascularização pós-natal que ocorre neste tecido é considerada patológica, pois surge apenas em consequência de doenças como o DM e a oclusão da veia central da retina. A obstrução vascular que leva à hipoperfusão tecidual e que caracteriza a retinopatia diabética possui mecanismos ainda desconhecidos. Alguns estudos, utilizando modelo experimental de retinopatia diabética, têm demonstrado que os granulócitos podem induzir à obstrução vascular (12). Estas informações somadas às de outro estudo, que mostra aumento nos níveis circulantes de neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) nos indivíduos com DM (42), sugerem fortemente a contribuição destes na obstrução capilar e injúria vascular. A interação dos PMNs ao endotélio vascular é mediada pela adesão de moléculas como as seletinas, a MAI-1 e a MAV-1, ambas pertencentes à super-família de proteínas Ig e expressas pelo endotélio (26,27). A resultante hipóxia tecidual estimula, por sua vez, a produção de fatores de crescimento, sendo o fator de crescimento vascular do endotélio o mais importante na angiogênese retiniana (35,43). Além dos fatores de crescimento, as citocinas inflamatórias, que atuam no sistema imune e no processo inflamatório, também apresentam atividade pró-angiogênica, como as interleucinas, o TNF- α e os interferons α e γ (28,44).

Os vasos neoformados não cumprem a função de barreira, no caso barreira hemato-retiniana, devido ao fato de perderem suas células murais, os pericitos, e tornarem-se acelulares. Desta forma, permitem o extravasamento de componentes séricos (3,7). Além disso, estes capilares possuem endotélio muito fino, o que os torna frágeis e fáceis de romper, causando hemorragia dentro da cavidade vítrea (40,41).

CLASSIFICAÇÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

A RD é clinicamente dividida em dois estágios principais, RD não-proliferativa (RDNP), também chamada de retinopatia *background*, e RDP (5,7,45).

A RDNP é caracterizada por alterações intra-retinianas associadas ao aumento da permeabilidade capilar e à oclusão vascular que pode ou não ocorrer nesta fase. Encontraremos, portanto, nesta fase, microaneurismas, edema macular e exudatos duros (extravasamento de lipoproteínas). Este nível deve ser esperado em quase todos os pacientes com aproximadamente 25

anos de DM, e em muitos casos pode não haver evolução significativa.

A progressão da RDNP está associada à presença de extensas áreas de isquemia capilar caracterizada pelos exudatos algodonosos (redução do fluxo axoplasmático das células da camada de fibras nervosas); veias tortuosas e dilatadas, em formato de contas; hemorragias na superfície da retina (hemorragia em chama de vela) e pelas anormalidades microvasculares intra-retinianas (IRMAS) (*shunts* artério-venosos associados a áreas de exclusão capilar) (18,46). Estamos diante do estágio mais avançado da forma não-proliferativa, a qual podemos chamar de pré-proliferativa. Em resposta a essa intensa isquemia, ocorre a liberação de substâncias vasoativas, principalmente dos fatores de crescimento que estimulam o surgimento de neovasos (7,12,30,45). Quando a neovascularização aparece na interface vítrea da retina, a retinopatia é considerada então estágio proliferativo, a chamada RDP. A neovascularização origina-se usualmente no disco óptico e/ou nas grandes veias da retina, podendo estender-se para o vítreo (7,18,45). Esse é um estágio bastante grave, pois o rompimento dos vasos neoformados pode causar sangramentos maciços na cavidade vítrea e/ou no espaço pré-retiniano, resultando (40,41) no aparecimento de sintomas visuais como os “pontos flutuantes” ou “teias de aranha” no campo visual e/ou a perda da visão se não tratado a tempo (18).

DETECÇÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

A detecção precoce da RD é importantíssima para a eficácia dos tratamentos, pois quanto maior sua gravidade pior é o resultado da terapia (47).

O exame oftalmológico completo incluindo a oftalmoscopia (direta e indireta) e a biomicroscopia da retina sob midríase medicamentosa é fundamental para a detecção (86%) e estadiamento da retinopatia. A documentação fotográfica (retinografia) também é importante para a detecção, ou seja, a avaliação da progressão da doença e dos resultados do tratamento (5,7,48).

O *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) observou algum estágio de retinopatia em 13% dos pacientes usuários de insulina, onde o diagnóstico de DM foi feito abaixo de 30 anos (tipo 1), nos primeiros 5 anos de doença (49,50). Foi identificada retinopatia em 40% dos pacientes com mais de 30 anos, usuários de insulina, e em 24% nos não-usuários, nos primeiros 5 anos de doença (51).

Portanto, a Academia Americana de Oftalmologia preconiza que o exame oftalmológico deva ser realizado no momento do diagnóstico, principalmente naqueles com DM2, já que a prevalência de retinopatia é alta (52). Nos pacientes com DM1, a prevalência é bem menor nos primeiros 5 anos da doença (13%), aumentando muito após 10-15 anos (90%) (48-50). Se o DM for diagnosticado na gestação, o exame deve ser repetido trimestralmente mesmo que a visão corrigida seja perfeita (20/20) e o paciente ainda não apresente sintomas visuais (7,52).

FATORES DE RISCO E PREVENÇÃO

A incidência da RD é reconhecidamente relacionada ao tempo de doença e ao controle metabólico do paciente diabético, que constitui o seu principal fator de risco. Com base nesse conceito, alguns estudos clínicos foram realizados procurando demonstrar essa relação e obter evidências de que o bom controle glicêmico pode prevenir ou retardar a retinopatia (2). Um dos estudos mais longos e bem conduzidos foi o WESDR, que estudou 2 coortes de pacientes com DM, menores e maiores do que 30 anos de idade, com ou sem insulinoterapia, por um período de 4 a 10 anos, e demonstrou uma relação significativa entre os níveis de hemoglobina glicada e a incidência e progressão da retinopatia (48-51). O estudo multicêntrico norte-americano DCCT avaliou, em 1441 pacientes com DM, que o grupo de pacientes que obteve durante o período de estudo um melhor controle glicêmico (HbA1c médio de 7,2%) por um período médio de 6,5 anos, grupo este submetido ao tratamento intensivo com múltiplas doses, apresentou uma redução de 70,3% na incidência da retinopatia e uma redução de 56% de fotocoagulação com laser quando comparado aos indivíduos que foram mantidos em terapia convencional com uma ou duas injeções diárias de insulina (HbA1c média de 9,1%). Quando foram analisados separadamente, os pacientes que não apresentavam retinopatia no início do estudo apresentaram uma taxa cumulativa de retinopatia após 8,5 anos de seguimento de 11,5% com o tratamento intensivo e 54,1% com o tratamento convencional. Nesse mesmo período, os pacientes com intervenção secundária, que já apresentavam retinopatia leve ou moderada no início do estudo, apresentaram uma taxa cumulativa de retinopatia de 17,1% para o tratamento intensivo e 49,2% para o tratamento convencional. A progressão ou piora da retinopatia para a forma proliferativa foi reduzida em 60,8%, a neovascularização em

46,3%, e a necessidade de fotocoagulação foi reduzida em 46% (2). Após o término do estudo, muitos pacientes continuaram a ser acompanhados pelo programa *Epidemiology of Diabetic Interventions and Complications* (EDIC). Após 4 anos do término do estudo, se observou um estreitamento da diferença da HBA1c entre grupo previamente convencional (8,2%) e previamente intensivo (7,9%), e a incidência de retinopatia continuou a ser menor em pacientes com tratamento intensivo (*odds ratio* 75%, $p < 0,01$) (53).

Os efeitos benéficos e o impacto do controle glicêmico efetivo foi demonstrado também nos estudos menores, como *Stockholm Diabetes Intervention Study* (SDIS) (54), em 102 pacientes com DM1, e no estudo japonês Kumamoto (55), realizado em 110 pacientes com DM2 não-obesos. Em ambos os estudos observou-se uma redução significativa do risco de retinopatia em níveis semelhantes ao DCCT. A hipertensão arterial, uma comorbidade comum do DM, é também um fator de risco importante para complicações macro e microvasculares, devendo, portanto, ser tratada agressivamente (56).

TRATAMENTO DA RETINOPATIA

Terapia não-intervencionista

Já foram estudados alguns medicamentos com o propósito de prevenir a RD, tais como o ácido acetil salicílico (AAS), a vitamina E e outros antioxidantes (57), a aminoguanidina (58), inibidores da aldose-redutase (58,59), inibidores da ECA (60), mas os resultados foram controversos e o uso clínico nem sempre possível. A somatostatina e seus análogos, principalmente o octreotida pela sua meia-vida longa, têm mostrado efeito direto na angiogênese ocular e na proliferação das células endoteliais da retina através da inibição do eixo de IGF1 (61). Outros inibidores angiogênicos como, por exemplo, o interferon (62), também se mostraram promissores, porém o custo e uso clínico para essa finalidade ainda não se aplicam. Algumas pesquisas realizadas com inibidores da proteína quinase C (PKC) por via oral têm mostrado a inibição da produção e da ação do VEGF, podendo retardar ou prevenir o desenvolvimento da retinopatia. Como existem membros da família PKC por todo o organismo, um inibidor específico para a isoforma β (PKC- β) atua mais especificamente na retina e com um perfil de toxicidade mais favorável (63,64). Tais estudos prosseguem através de ensaios clínicos randomizados e controlados. A prevenção ou redução da progressão da retinopatia também tem sido tentada com

drogas como a rosiglitazona ou a talidomida, que, em modelo experimental, reduziram o espessamento da membrana basal do capilar retiniano (lesão pré-proliferativa) e os níveis VEGF no vítreo (65).

Outra substância que já está sendo empregada para o tratamento da RD é o acetato de triancinolona por injeção intra-vítrea, uma droga segura e eficaz para tratar o edema macular não-responsivo ao tratamento convencional de fotocoagulação a laser (63,66). Alguns autores testaram a droga em edema macular clinicamente significativo (ETDRS) sem fotocoagulação prévia, comparando com a fotocoagulação a laser em grade, e concluíram que a triancinolona é eficaz no tratamento do edema macular (66). Outro trabalho, no mesmo ano, mostrou um possível papel anti-angiogênico da triancinolona, portanto útil no tratamento da fase proliferativa da RD (67).

Laserterapia e Vitrectomia

Até o momento, a fotocoagulação é o tratamento comprovadamente eficaz na redução da perda de visão para RDP (7,68,69). O procedimento consiste na coagulação da retina com um raio laser de comprimento de onda específico. As células primariamente danificadas pela fotocoagulação são as células do epitélio pigmentado da retina (EPR), e os melanócitos coroidais. O calor gerado pelo laser é transmitido para as células vizinhas causando a coagulação dos tecidos adjacentes. A fotocoagulação criteriosa da região macular no edema macular clinicamente significativo atua na oclusão dos microaneurismas diminuindo o extravasamento destes vasos incompetentes e estimulando o EPR, reduzindo a degeneração dos fotorreceptores e a progressão da perda da acuidade visual central (47). O exato mecanismo pelo qual a fotocoagulação induz à regressão dos neovasos estabelecidos é controverso. Alguns autores acreditam que uma lesão nas células epiteliais pigmentadas induz à síntese de um inibidor angiogênico durante o processo de cicatrização, e hoje já se conhece uma dessas substâncias, o PEDF (36,47). No entanto, como a coagulação da neuro-retina induz à atrofia da área isquêmica, é provável que a fonte dos fatores de crescimento seja destruída; e como os neovasos são altamente dependentes dos fatores de crescimento, eles regridem, em muitos casos, tão logo os níveis desses fatores decresçam. Essa teoria se respalda pelo fato de os níveis de VEGF intravítreo estarem elevados na RDP e diminuírem após o tratamento com laser (31,68). Outra teoria sugere que a destruição da retina isquêmica promove uma melhor oxigenação do tecido, diminuindo, assim, o estímulo para a produção de fatores angiogênicos (69).

Atualmente temos três indicações para imediata intervenção, definidas pelo *National Eye Institute* (NEI) (8), pois a chance de indivíduos que apresentam essas alterações perderem seriamente a visão num período de dois anos é de 25 a 50%, a menos que se proceda a fotocoagulação (5,8,70).

- 1) hemorragia vítrea ou pré-retiniana;
- 2) neovascularização atingindo um terço ou mais do disco óptico e;
- 3) edema macular.

Os efeitos colaterais decorrentes da fotocoagulação consistem em escotomas centrais, dificuldade para leitura, aceleração da catarata e principalmente na perda da visão periférica ou diminuição do campo visual. Com a substituição do laser de Xenônio pelo de Argônio, o índice de perda visual periférica caiu de 40 para 10% (5,8).

A vitrectomia é um procedimento cirúrgico realizado para a retirada de hemorragia vítrea recorrente e de longa duração (maior que um mês); tratamento do descolamento de retina tracional macular provocado pelo tecido fibro-vascular contrátil neoformado (71).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A RD constitui uma grande ameaça para a preservação da saúde do paciente com DM e um importante ônus social e econômico para o sistema de saúde. Atualmente, existem duas formas de intervenção terapêutica, o estrito controle glicêmico como definido pelo DCCT, e a cirurgia a laser, que possibilitam obter uma redução significativa de sua incidência, garantindo uma melhor qualidade de vida e menor sofrimento ao paciente com DM, que, entretanto, exige um grande empenho, disciplina, desconforto e mesmo alguns efeitos colaterais conseqüentes às limitações dos recursos terapêuticos atualmente disponíveis. O grande desafio do clínico e do diabetologista é focado na obtenção do bom controle glicêmico e pressórico, que geralmente é obtido por uma avaliação clínica rigorosa e contínua e por uma ação terapêutica agressiva.

Existe um longo e complicado caminho marcado por uma sucessão de etapas no desenvolvimento da RD, e o ideal seria podermos acessar cada uma delas para saber onde estamos, encontrar o respectivo antagonista e inibir a proliferação vascular. No futuro, poderão surgir intervenções mais específicas, que possibilitarão a atuação precoce e segura nos processos fisiopatológicos causadores das lesões oculares do DM.

REFERÊNCIAS

1. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the Urban Brazilian population aged 30-69 yr. *Diabetes Care* 1992;15:1509-15.
2. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
3. Alder VA, Su EN, Yu DY, Cringle SJ, Yu PK. Diabetic retinopathy: early functional changes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24:785-8.
4. D'amico DJ. Diseases of the retina. *N Engl J Med* 1994;331:95-106.
5. Ferris III FL. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1993;16:322-5.
6. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1217-28.
7. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004;27:2540-53.
8. Facts about diabetic eyes disease. *National Eye Health Education Program* 1992:1-4.
9. A Declaration for the Americas. *Bull Pan Am Health Organ (PAHO)* 1996;30(3):261-4.
10. Souza EV, Souza MLV. Diabetic retinopathy multidisciplinary program at the University of Ribeirão Preto, São Paulo – USP. *Arq Bras Oftalmol* 2002;67(3):433-6.
11. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Rohan R, Murata T, Clermeont AC, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:10836-41.
12. Schröder S, Palinski W, Schmid-Schönbein S. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 1991;139:81-98.
13. Barouch FC, Miyamoto K, Allport Jr, Fujita K, Bursell SE, Aiello LP, et al. Integrin-mediated neutrophil adhesion and retinal leukostasis in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1153-8.
14. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetes retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1995;113:36-51.
15. Heegand S. Morphology of the vitreoretinal bander region. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;222:1-31.
16. Schroder S, Brad M, Schmid-Schonbein GW, Reim M, Schmid-Schonbein H. Microvascular network topology of the human retinal vessels. *Fortschr Ophthalmol* 1990;87(1):52-8.
17. Cormack DH. **Fundamentos de histologia**. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan; 1996. p.90-3.

18. Imesch PD, Bindley CD, Wallow IHL. Clinicopathologic correlation of intraretinal microvascular abnormalities. **Retina** 1997;17:321-9.
19. Hirschi KK, D'Amore PA. Control of angiogenesis by the pericyte: molecular mechanisms and significance. **EXS** 1997;79:419-28.
20. Ishibashi T, Inomata H. Ultrastructure of retinal vessels in diabetic patients. **Br J Ophthalmol** 1993;77:574-8.
21. Polak M, Newfield RS, Fioretto P, Czernichow P, Marchase R. Pathophysiology of diabetes complications. **Diabetologia** 1997;40:B65-7.
22. Tsilibary EC. Microvascular basement membranes in diabetes mellitus. **J Pathol** 2003;(4):537-46.
23. Salceda R, Vilchis C, Coffe V, Hernandez-Munoz R. Changes in the redox state in the retina and brain during the onset of diabetes in rats. **Neurochem Res** 1998;23:893-7.
24. Lu M, Kuroki M, Amano S, Tolentino M, Keough K, Kim I, et al. Advanced glycation and products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. **J Clin Invest** 1998;101:1219-24.
25. Bursell SE, Takagi C, Clermont AC, Takagi H, Mori F, Ishii H, et al. Specific retinal diacylglycerol and protein kinase C beta isoform modulation mimics abnormal retinal hemodynamics in diabetic rats. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 1997;38:2711-20.
26. Mc Load DS, Lefer DJ, Merges C, Luty GA. Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroids. **Am J Pathol** 1995;147:642-53.
27. Smith CW. Possible steps involved in the transition to stationary adhesion of rolling neutrophils: a brief review. **Microcirculation** 2000;7(6 Pt 1):385-94.
28. Cavallo MG, Pozzilli P, Bird C, Wadha M, Meager A, Visalli N, et al. Cytokines in sera from insulin-dependent diabetic patients at diagnosis. **Clin Exp Immunol** 1991;68:256-9.
29. Murata T, Nakagawa K, Khalil A, Ishibashi I, Inomata H, Sueishi K. The relation between expression of vascular endothelial growth factors and breakdown of the blood-retinal barrier in diabetic rat retinas. **Lab Invest** 1996;74:819-25.
30. Paques M, Massin P, Gaudric A. Growth factors and diabetic retinopathy. **Diabetes Metab** 1997;23:152-30.
31. Aiello LP, Avery RL, Arrig PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. **N Engl J Med** 1994;331:1480-7.
32. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. **J Biol Chem** 1999;274:23463-7.
33. Tanaka Y, Katoh S, Hori S, Miura M, Yamashita H. Vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy. **Lancet** 1997;349:1520.
34. Gilbert ET. VEGF and VEGF receptors in diabetic retinopathy. **Mod Pathol** 1998;78:8.
35. Clermont AC, Aiello LP, Mori F, Aiello LM, Bursele SE. Vascular endothelial growth factor and severity of nonproliferative diabetic retinopathy mediate retinal hemodynamics *in vivo*: a potential role for vascular endothelial growth factor in the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. **Am J Ophthalmol** 1997;124:433-46.
36. Bohem BO, Lang G, Volpert O, Jehle PM, Kurkhaus A, Rosinger S, et al. Low content of the natural ocular anti-angiogenic agent pigment epithelium derived factor (PEDF) in aqueous humor predicts progression of diabetic retinopathy. **Diabetologia** 2003;46:294-400.
37. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. **Nature** 1997;386:671-3.
38. Battegay EJ. Angiogenesis: mechanistic insights, neovascular diseases, and therapeutic prospects. **J Mol Med** 1995;72:333-46.
39. Folkman J, Greenspan HP. Influence of geometry on control of cell growth. **Biochem Biophys** 1975;417:211-31.
40. V¹th Mediterranean Ophthalmological Society Congress. **V¹th Michaelson Symposium on Ocular Circulation and Neovascularization**. Jerusalem, Israel. May 21-26, 2000.
41. Benezra D, Ryan SI, Glaser B, Murphy RP. **Ocular circulation and neovascularization**. Amsterdam:Martinus Nijhoff; 1987.
42. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetics. **Diabetes Care** 1992;15:256-60.
43. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, et al. Suppression of retinal neovascularization *in vivo* by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. **Proc Natl Acad Sci USA** 1995;92:10457-61.
44. Andrade SP, Machado RD, Teixeira AS, Belo AV, Tarso AM, Beraldo WT. Sponge-induced angiogenesis in mice and the pharmacological reactivity of the neovasculture quantitated by a fluorimetric method. **Microvasc Res** 1997;54:253-61.
45. Nathan DM. Long-term complications of Diabetes Mellitus. **N Engl J Med** 1993;328:1676-85.
46. Chang SL, Leonard-Martin TC, Feman SS. Relationship between IRMA and diabetic neovascularization. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 1994;S483:2235-2.
47. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: ETDRS Report No. 4: Photocoagulation for diabetic macular edema. **Int Ophthalmol Clin** 1987;27:265-72.
48. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. **Arch Ophthalmol** 1994;112:1217-28.
49. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. **Arch Ophthalmol** 1989;107:237-43.

50. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. **Arch Ophthalmol** 1984;102:520-6.
51. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. **Arch Ophthalmol** 1984;102:527-32.
52. American Academy of Ophthalmology. **Preferred practice pattern: diabetic retinopathy**. San Francisco:AAO; 1989.
53. Writing team for the Diabetes Control and Complication Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effects of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. **JAMA** 2002;287(19):2563-9.
54. Riechard P, Pihl M, Rosenqvist U, Sule J. Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose level: The Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) at 10-year follow-up. **Diabetologia** 1996;39(12):1483-8.
55. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in diabetes type 2 diabetic patients. **Diabetes Care** 2000;23 (suppl 2):B21-9.
56. The UK Prospective Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 38). **BMJ** 1998;317:703-13.
57. Mmes HP, Bartman A, Engel L, Wulfroth P. Antioxidant treatment of experimental diabetic retinopathy in rats with nicanartin. **Diabetologia** 1997;40:629-34.
58. Frank RN, Amin R, Kennedy A, Hohman TC. An aldose reductase inhibitor and aminoguanidine prevent vascular endothelial growth factor expression in rats with long-term galactosemia. **Arch Ophthalmol** 1997;115:1036-47.
59. Wajchenberg BL. Tratamento das complicações microvasculares crônicas do diabetes melito com inibidores da aldose-redutase. **Rev Ass Med Brasil** 1996;42:63-5.
60. Pradhan R, Fong D, March C, Jack R, Rezapour G, Norris K, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition for the treatment of moderate to severe diabetic retinopathy in normotensive Type 2 diabetic patients. A pilot study. **J Diabetes Complications** 2002;16(6):377-81.
61. Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C, Hazariwala KM, Cooper-DeHofee R, Caballero S, et al. The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled study. **Diabetes Care** 2000;23(4):504-9.
62. Interferon may offer first drug therapy for diabetic retinopathy. **Diabetes Care** 1992;15:300-1.
63. Frank RN. Potential new medical therapies for diabetic retinopathy: protein kinase C inhibitors. **Am J Ophthalmol** 2002;133(5):693-8.
64. Porta M, Allione A. Current approaches and perspectives in the medical treatment of diabetic retinopathy. **Pharmacol Ther** 2004;103(2):167-77.
65. Bosco A, Lerario AC, Santos RF, Wajchenberg BL. Effect of thalidomide and rosiglitazone on the prevention of diabetic retinopathy in streptozotocin-induced diabetic rats. **Diabetologia** 2003;46:1669-75.
66. Jonas JF, Kreissing I, Sofker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triancinolona for diffuse diabetic macular edema. **Arch Ophthalmol** 2003;121(1):57-61.
67. Jonas JB, Kreissing I, Degering RF. Treatment of edematous, proliferative and neovascular diseases by intravitreal triancinolona acetone. **Klin Monatsbl Augenheilkd** 2003;220(6):384-90.
68. Avard C, Guyot-Argeton C, Assouline M, Marie-Lescure C, Pouliquen YJM. Full panretinal photocoagulation and early vitrectomy improve prognosis of fluid diabetic retinopathy. **Ophthalmology** 1996;103:561-74.
69. Molnar J, Poitry S, Tsacopoulos M, Gilodi N, Leuenberger P. Effect of laser photocoagulation on oxygenation of the retina in miniature pigs. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 1985;26:1410-4.
70. Leese GP. Difficult therapeutic decisions in the management of diabetic retinopathy. **Diabetes Metab Res Rev** 2000;16:133-7.
71. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision: Clinical application on results of a randomized trial. Report No. 3. **Ophthalmology** 1988;95:1307-20.

Endereço para correspondência:

Adriana Bosco
Centro de Estudos e Pesquisa
Clínica de Endocrinologia e Metabologia (CEPCEM)
Av. Francisco Sales 1111, 5º andar, Ala D
30150-221 Belo Horizonte, MG
Fax: (31) 3213-0836
E-mail: a.bosco@terra.com.br