

ARTIGO DE REVISÃO

FATORES DE RISCO PARA RETINOPATIA DIABÉTICA: UMA REVISÃO

RISK FACTORS FOR DIABETIC RETINOPATHY: A REVIEW

Milena Borges de Castro¹, Vitoria Aguiar de Faria¹, Edilberto Vanconcelos Pereira Júnior¹, Izabela Aguiar de Faria², Iago Assunção Pereira³, Cristiano de Anchieta Lisboa¹, Igor Assunção Pereira³, Virgílio Ribeiro Guedes⁴.

RESUMO

Introdução: A retinopatia diabética é uma severa complicação recorrente do diabetes 1 e 2, afastá-la exige um acompanhamento médico enérgico e uma atenção principalmente para o controle de seus fatores de risco. **Objetivo:** Identificar fatores de risco para retinopatia diabética a partir de publicações recentes em base de dados diversas. **Metodologia:** Pesquisa retrospectiva, não-sistemática das bases de dados Lilacs, SciELO e Pubmed empregando os termos "retinopatia diabética", "diabetes mellitus", "fatores de risco", "nefropatia diabética", "glaucoma", "catarata", "miopia", "controle glicêmico", "hipertensão", "dislipidemia", "obesidade", "gestação" e seus equivalentes em língua inglesa. **Resultados:** Os principais fatores de risco elegidos foram divididos em seções didáticas e explanados para melhor elucidação do tema. **Conclusão:** Fatores de risco para retinopatia diabética há algumas décadas são discutidos e avaliados em diversas pesquisas por diferentes regiões e mostram resultados confluentes em todo mundo.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, Retinopatia diabética, Fatores de risco.



ACESSO LIVRE

Citação: Castro MB, Faria VA, Júnior EVP, Faria IA, Pereira IA, Lisboa CA, Pereira IA, Guedes VR (2017) Fatores de risco para retinopatia diabética: uma revisão. Revista de Patologia do Tocantins, 4(3): 66-72.

Instituição: ¹Acadêmico(a) de Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, Brasil; ²Acadêmica de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiás, Brasil; ³Acadêmico(a) de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, Maranhão, Brasil; ⁴Docente, Médico Cirurgião, Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, Brasil.

Autor correspondente: Milena Borges de Castro; milenaborges@hotmail.com

Editor: Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 26 de setembro de 2017.

Direitos Autorais: © 2017 Castro et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

ABSTRACT

Introduction: Diabetic retinopathy is a severe recurrent complication of diabetes 1 and 2, moving it away requires vigorous medical monitoring and attention primarily to control of its risk factors. **Objective:** To identify risk factors for diabetic retinopathy from recent publications in a variety of databases. **Methods:** Non-systematic search of Lilacs, SciELO and Pubmed databases using the terms "diabetic retinopathy", "diabetes mellitus", "risk factors", "diabetic nephropathy", "glaucoma", "cataract", "myopia", "Glycemic control", "hypertension", "dyslipidemia", "obesity", "gestation" And their equivalents in English. **Results:** The main risk factors chosen were divided into didactic sections and explanations to better elucidate the theme. **Conclusion:** Risk factors for diabetic retinopathy for some decades are discussed and evaluated in several researches by different regions and show confluent results worldwide.

Keywords: Diabetes Mellitus, Diabetic retinopathy, Risk factors.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) tem crescido de forma exponencial em termos de prevalência em todo mundo, adquirindo características epidêmicas em vários países. O número é muito expressivo e tende a aumentar. Foi estimado em 35 milhões de pessoas acometidas para o ano 2000 e cogitado para 64 milhões em 2025, nas Américas¹.

É uma das doenças crônicas que mais se proliferam, principalmente nos países em desenvolvimento. A gravidade de suas complicações faz com que este problema de saúde pública receba destaque global².

A retinopatia diabética (RD) é uma das complicações mais corriqueiras do diabetes tipo 1 e 2. Afastar esta complicação exige um acompanhamento médico enérgico e uma atenção para o controle de seus fatores de risco, principalmente em pacientes com extenso tempo de doença e controle glicêmico inadequado, cujo desfecho pode ser irreversível e levar a cegueira³.

MATERIAL E MÉTODOS

Nesta revisão serão abordados aspectos gerais da retinopatia diabética e fatores de risco. Para isto foi realizada um estudo retrospectivo, sistemático de trabalhos publicados nas bases de dados Lilacs, SciELO e Pubmed empregando os termos “retinopatia diabética”, “diabetes mellitus”, “fatores de risco”, “nefropatia diabética”, “glaucoma”, “catarata”, “miopia” “controle glicêmico”, “hipertensão”, “dislipidemia”, “obesidade”, “gestação” e seus equivalentes em língua inglesa.

Para a revisão, foram selecionados os trabalhos completos dando preferência para os mais recentes sobre cada tópico. Foram incluídos apenas os trabalhos cujo texto integral fosse citado nas bases de dados mencionadas. A Tabela 1 sintetiza os 42 artigos abordados no presente estudo.

Doença cardiovascular

Obesidade

Gestação

Puberdade

Fatores de risco ambientais

Fatores de risco oculares

Fatores de risco genéticos

Tomie et al (2013); van Leiden et al (2003); De Block et al (2005); Esteves et al (2008).

Chaturvedi et al (2005); Boelter et al (2003); Miki et al (2001); Almeida et al (2011); Fawzia et al (2012).

Boelter et al (2003); Perez et al (2011); Lima et al (2016); Choi et al (2013); Heidari et al (2013); Tomié (2013); Sasongko et al (2015); Esteves et al (2008); De Block et al (2005); Price et al (2014); Frank (2015); Gray et al (2015).

Moreno et al (2013); Boelter et al (2003); Rosenn et al (2000); DCCT Reserch Group (2005); Verrier-Mine et al (2005).

Porter et al (2001); Correa et al (2003).

Esteves et al (2008); Zhang et al (2010); Boelter et al (2003).

Oliveira et al (2008); Perez et al (2011); Boelter (2003); Wat et al (2016); Crespo et al (2004).

Zhang et al (2010); Esteves et al (2008); Emanuele et al (2005); Simo-Servat et al (2013); Sobrin et al (2011); Kuo et al (2014).

Tabela 1. Caracterização da população de estudos utilizados.

<i>Fatores de risco</i>	<i>Autores citados</i>
<i>Duração do Diabetes Mellitus</i>	Boelter et al (2003); Esteves et al (2008); Klein et al (1984); Mendanha et al (2016); Yan et al (2012). Garcia et al (2003); Pérez et al (2011).
<i>Controle glicêmico</i>	Moreno et al (2013); ACP (1999); Boelter et al (2003); DCCT Research Group (2005); Bosco et al (2005); ACP (1999); Lima et al (2016).
<i>Nefropatia diabética</i>	Klein et al (1984); Boelter (2003); Reggi et al (2001).
<i>Hipertensão arterial sistêmica</i>	Wong et al (2007); Do et al (2015); Mendanha et al (2016); Klein et al (1984); Da Costa et al (2006).
<i>Dislipidemia</i>	Boelter et al (2003); Klein et al (2002); Yau et al (2012);

DISCUSSÃO

Boelter, em estudo publicado no ano 2003, divide os fatores de risco em não genéticos e genéticos⁴. Tal divisão didática permite uma melhor explanação sobre o tema e, assim, será abordado nesta revisão. Entre os não genéticos estão os fatores de risco: diretamente relacionados ao DM; não diretamente relacionados ao DM; os ambientais; e os oculares.

1. Fatores de risco não genéticos

1.1 Fatores de risco relacionados diretamente ao Diabetes Mellitus

1.1.1. Duração do Diabetes Mellitus

Segundo estudos, a frequência e a severidade da RD estão fortemente associadas a duração do DM, sendo este considerado um dos fatores de risco mais importante para o desenvolvimento de RD⁴.

O estudo "Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy" (WESDR) por Klein (1984 in Esteves et al. 2008) como o primeiro grande estudo a comprovar a força da associação da RD com a duração de DM. Foram

demonstradas a prevalências de RD em 8% com três anos de DM, 25% com cinco anos de DM, 60% com 10 anos de DM e 80% com 15 anos de DM⁵.

Em estudo realizado com 153 diabéticos portadores retinopatia diabética atendidos no Centro de Atenção ao Diabético em Cuba, entre julho e dezembro de 2008, 72,5% tinham mais de 15 anos de evolução de diabetes⁶, o que seguiu em linhas gerais as estatísticas encontradas no estudo WESDR.

Cerca de 99% dos portadores de DM insulino-dependentes e 60% dos portadores de DM não insulino-dependentes, tem algum grau de RD após 20 anos de doença. Evidenciando que a duração do DM é um fator de risco muito relevante, principalmente para DM tipo1⁷.

Em estudo realizado com 1002 pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes em Natal – RN, evidenciou que 90,6% dos em diabéticos tipo1 com menos que 5 anos de doença não manifestaram retinopatia diabética. Já em pacientes com mais de 15 anos de DM tipo1, 90% apresentavam retinopatia. Em relação aos diabéticos tipo 2, 81,79% dos pacientes com duração de doença inferior a 5 anos não apresentavam RD, e 61,5% com mais de 15 anos de doença portavam retinopatia. Comprovando a forte relação de duração da DM com a retinopatia diabética, sendo mais forte a relação com diabéticos tipo1⁸.

A duração do DM, sendo mais facilmente identificada nos pacientes com DM tipo1, explicaria o maior número de pacientes com DM tipo2 serem portadores de retinopatia diabética já na ocasião do diagnóstico, pois acredita-se que a doença já esteja presente há cerca de 4 a 7 anos em relação à época em que o diagnóstico de DM tipo2 é feito⁵.

1.1.2. Controle Glicêmico

O controle glicêmico adequado pode prevenir ou retardar o desenvolvimento da retinopatia diabética. Em contrapartida, altos níveis de hemoglobina glicada são relacionados a um maior risco de desenvolver um grau mais grave de retinopatia⁹.

Quatro grandes estudos que demonstram a importância do controle glicêmico adequado em todos os estágios de retinopatia diabética. Em um deles, o "United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS) por ACP J Club (1999 in Boelter et al. 2003) realizado em 1977, acompanhou 4209 pacientes portadores de DM tipo2. Após 10 anos de acompanhamento, houve redução de 25% no risco de doença microvascular no grupo com tratamento intensivo (sulfoniuréias ou insulina). Outro dado relevante foi que para cada ponto percentual de redução nos valores de HbA1c houve 35% de redução no risco de complicações microvasculares⁴.

Em estudo multicêntrico norte-americano Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)⁴⁰ avaliou, em 1441 pacientes com DM, dois grandes grupos por 6,5 anos: um grupo com melhor controle glicêmico (HbA1c médio de 7,2%) submetido ao tratamento intensivo com múltiplas doses, e outro grupo de indivíduos que foram mantidos em terapia convencional com uma ou duas injeções diárias de insulina (HbA1c média de 9,1%). O primeiro grupo exibiu uma diminuição de 70,3%

na incidência da retinopatia. Mostrando que o tratamento intensivo com insulina para controle glicêmico teve melhores resultados¹⁰.

Um dos mais importantes estudos sobre o assunto, o United Kingdom Prospective Diabetes Study por ACP J Club (1999 in Lima et al. 2016) vai de encontro ao DCCT, sugerindo que o controle contínuo da glicemia inibe o desenvolvimento de retinopatia diabética, independentemente do método de tratamento utilizado. Mas em comum todos os estudos afirmam que o controle da glicemia reduz de maneira significativa a chance de o diabético desenvolver retinopatia¹¹.

1.1.3. Nefropatia Diabética

Existem A nefropatia diabética (ND) aparece, como um fator de associação a RD. Frequentemente estudos mostram a incidência conjunta das duas moléstias. Dados do "American Diabetes Association" que mostram a nefropatia diabética acomete de 20 a 30% dos pacientes portadores de DM. Além disso, para reforçar ainda mais a associação, também há relatos de que quando há um controle rígido da glicemia observa-se a redução da incidência de nefropatia e RD⁴.

Em estudo realizado com 157 pacientes submetidos a oftalmoscopia indireta, e avaliados quanto ao controle glicêmico pela hemoglobina glicosilada e a presença de ND pela microalbuminúria, detectou-se uma forte correlação entre estas complicações. Ficou demonstrado que 80% dos pacientes nefropatas apresentavam RD, e em contrapartida 74% dos retinopatas tinham também nefropatia diabética. Este estudo comprovou também a concordância entre seus graus de ambas as doenças, assim como relatado por Boelter (2003) em outros estudos como o "Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy" (WESDR)¹².

1.2 Fatores de risco não diretamente relacionados ao Diabetes Mellitus

1.2.1. Hipertensão Arterial Sistêmica

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é reconhecida como um importante fator de risco independente para o aparecimento e progressão da RD¹³.

A patogênese do dano hipertensivo na RD não é completamente elucidada. Acredita-se na hipótese que a pressão arterial aumentada danifica as células endoteliais dos capilares retinianas¹⁴. Em associação à hiperglicemia crônica eleva-se o grau das lesões, que alteram a estrutura da microvasculatura e levam à desregulação da perfusão da retina, tornando assim os olhos com retinopatia diabética mais susceptíveis a danos por hiperperusão pela HAS¹⁵.

Em um estudo retrospectivo, publicado em 2016, realizado com 160 pacientes, foi evidente que a relação da HAS, como fator de risco para o desenvolvimento da RD, é alta, já que 66% dos pacientes com RD apresentava HAS⁷.

A partir de "Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy" (WESDR) por Klein (1984 in Boelter et al. 2003) concluiu-se que o aumento dos níveis pressóricos é um fator de risco para RD tão importante quanto o controle glicêmico e cita que em pacientes com DM tipo 2 para cada 10mmHg de redução nos valores de pressão sistólica ocorre uma redução de 13% nas complicações microvasculares⁴.

Parece haver uma associação entre os níveis pressóricos e a RD mesmo na ausência de HAS diagnosticada. Foi demonstrado uma associação positiva entre a progressão da RD com a presença de níveis elevados da PAD em 24 horas e diurna, avaliados por meio de monitorização arterial contínua, em pacientes com DM tipo 1 normotensos¹⁶.

Conclui-se que o aumento dos níveis pressóricos é um importante fator de risco para o desenvolvimento e a progressão da RD em pacientes com DM, tendo em vista que seu controle retarda a evolução e aparecimento da RD.

1.2.2. Dislipidemia

Estudos têm encontrado diferentes relações entre colesterol elevado e retinopatia diabética. Há evidências clínicas associando a RD e dislipidemia, em estudos longitudinais mais antigos e outros recentes, o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) por ACP J Club (1999 in Boelter et al. 2003) e o Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy" (WESDR) por Klein (1984 in Yau et al. 2012)¹⁷, em que o aumento do colesterol total sérico foi associado com uma maior prevalência de edema macular e retinopatia diabética, outros estudos não conseguiram reproduzir resultados semelhantes¹⁸, nos quais não foram demonstrado diferenças estatisticamente significativas no nível de colesterol e diferentes graus de retinopatia diabética.

Um estudo de coorte com 233 indivíduos, apesar de não encontrar relação entre o nível de colesterol total e a incidência de retinopatia diabética, demonstrou que o nível elevado de lipídeos séricos está associado ao aumento da prevalência de exsudatos duros que caracterizam a RD¹⁹.

Essa associação de dislipidemia com exsudatos duros foi também demonstrada em pacientes com DM1, contudo não se mostrou ser um fator de risco independente para a retinopatia diabética²⁰.

Os estudos mostraram resultados inconsistentes na relação entre triglicérides séricos e retinopatia diabética. Alguns estudos¹⁸⁻²⁰, demonstraram que os níveis séricos de triglicérides não são um fator de risco independente para a retinopatia diabética.

Não existe uma demonstração forte da associação entre hipertrigliceridemia e doença microvascular⁴, contudo o tratamento da dislipidemia, além de prevenir doenças cardiovasculares, poderia diminuir o risco de edema macular, situação associada à perda visual⁵.

1.2.3. Doença Cardiovascular

A doença cardiovascular (DCV) é tida como a principal causa de morte nos pacientes com DM⁴. A presença de fatores de risco cardiovascular em grande parte se associa aos fatores de risco para RD, como o tabagismo, HAS e a dislipidemia, e indica que mecanismo patogênicos semelhantes possam estar envolvidos²¹.

O estudo de coorte da OMS (Organização Mundial da Saúde) com 408 pacientes portadores de DM tipo2, em que se evidenciou que o risco de morte por DCV (Doença Cardiovascular) foi 5,6 vezes maior em pacientes com RD avançada quando em comparação à pacientes sem DM (RR=5,6)³⁸.

Um estudo transversal de 2010 realizado com 150 portadores de DM demonstrou uma associação significativa

entre a doença aterosclerótica coronariana subclínica e a presença de formas mais graves da RD em pacientes com DM tipo1 (RR=3,98)²².

Os indivíduos diabéticos de longa data devem ser submetidos a exame de fundo de olho e avaliação cardiológica, ao menos anualmente, não apenas para preservar a visão, como também para o diagnóstico precoce e prevenção de eventos de DCV, já que a associação entre RD e DCV deve ser sempre levada em consideração^{4, 23}.

1.2.4. Obesidade

A relação da obesidade como fator de risco para RD ainda possui controvérsias. Em "Retinopathy and nephropathy in 772 insulin-treated diabetic patients in relation to the type of diabetes" por Schmechel (1993 in Boelter et al. 2003) foram feitas associações entre obesidade e RD em um estudo retrospectivo contendo 772 pacientes com DM2. Nesse estudo, observou-se que pacientes portadores de RD em qualquer estágio possuíam maior IMC e faziam uso de doses maiores de insulina.

O estudo analítico do tipo caso controle realizado entre julho e dezembro de 2008 no Centro de Atendimento ao Diabético associado ao Instituto Nacional de Endocrinologia de Cuba também constatou a alta prevalência de obesidade em pacientes com RD⁶.

Em um estudo caso-controle feito na Clínica de Especialização Ambulatorial da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), na cidade de Tubarão, no Brasil, foi demonstrado que nenhuma das categorias de IMC revelou maiores chances de RD¹¹.

Um revisão sistemática e meta-análise de 51 estudos transversais mostraram uma correlação positiva entre a obesidade e a proteína C reativa (PCR) – conhecido marcador inflamatório e preditor de doenças cardiovasculares^{24,25}.

Em outro estudo com paciente obesos e diabéticos houve uma relação entre a circunferência da cintura e níveis séricos de PCR, sugerindo uma associação entre obesidade e inflamação¹⁸. Em pacientes diabéticos, o aumento dos níveis de PCR correlacionou-se com a gravidade da RD e a associação foi mais acentuada em pacientes com IMC \geq 30 kg/m², indicando que a obesidade impõe a pacientes diabéticos uma RD mais severa²⁶.

Assim fica entendido que tanto a obesidade como a inflamação têm um papel no desenvolvimento do comprometimento endotelial envolvido na RD¹⁸.

Em pacientes com DM tipo1, a maioria dos estudos evidenciaram que valores elevados de IMC foram associados à RD⁵. Em um estudo transversal com 592 pacientes a RD foi associada à obesidade²⁰ e posteriormente, reconfirmou a associação entre a obesidade no DM tipo1, RD e doenças macrovasculares²⁷.

Outros fatores também poderiam estar ligados a essa associação da RD e a obesidade: diagnóstico mais tardio de DM tipo 2; pior controle metabólico inicial; dislipidemia e maior viscosidade sanguínea em indivíduos obesos⁴.

Com isso, conclui-se que o fator obesidade como risco para RD em pacientes com DM tipo 2 não está ainda claramente definido^{5, 28, 29}.

1.2.5. Gestação

Existem evidências sobre a gestação como um fator de risco para a progressão acelerada da RD⁹.

A piora da RD durante a gestação se deve provavelmente a fatores como estresse, presença de fatores de crescimento, HAS e sobrecarga hemodinâmica na gestação e parto⁴.

Em portadoras de DM tipo1, a progressão da RD durante a gestação é geralmente importante. Essas pacientes com média de 5 a 20 anos de duração de DM e uma maior prevalência de alterações retinianas pré-existentes, possuem um risco aproximado de 2,3 vezes maior para progressão da RD, quando comparadas a pacientes com DM tipo1 não gestantes, independente da hemoglobina glicada, duração do DM, idade e pressão arterial³⁹.

O "Diabetes Control and Complications Trial Research Group" (DCCT)⁴⁰ fez uma comparação da progressão da RD entre mulheres com DM tipo1, sendo o grupo formado de 180 mulheres que engravidaram e 500 mulheres que não engravidaram, durante o período de 6,5 anos. Percebeu-se um risco aumentado para piora da RD, tanto nas pacientes submetidas a tratamento intensivo (RR=1,65) quanto nas pacientes em tratamento convencional anterior à gestação, embora maior neste último grupo (RR=2,48). Quando o agravamento da RD foi ajustado para as alterações nos valores de glicose-hemoglobina, o risco de piora da RD durante a gestação persistiu, estendendo-se por até 1 ano após o parto (RR=2,87)⁴⁰.

No estudo DCCT40, o risco elevado se mostrou maior no segundo trimestre da gestação e persistiu aumentado até o fim do primeiro ano pós-parto⁴⁰. Também no estudo de Verier-Mine e cols, ao acompanharem 793 mulheres com DM1, concluiu-se que a relação entre gestação e progressão da RD estão associados de maneira transitória durante o período de gestação e de pós parto⁴¹.

Portanto, seria ideal que pacientes com pretensão de engravidar já possuam uma avaliação oftalmológica prévia e tratamento da RD, caso necessário, além de um controle eficaz de fatores de risco como nível glicêmico e pressórico. O acompanhamento oftalmológico deve persistir por até 1 ano após a gestação⁴.

Caso o diagnóstico da DM seja feito na gestação, é indicado repetir o exame oftalmológico trimestralmente, independente da qualidade da visão corrigida ou se a paciente não apresentar sintomas visuais³.

1.2.6. Puberdade

Em portadores de DM tipo1, não é comum o aparecimento de RD antes do início da puberdade, possivelmente isso está relacionado aos hormônios sexuais. Por isso, o rastreamento da RD não é realizado antes dos 10 anos de idade⁴¹.

Uma recente observação foi que a duração pré puberal do DM possivelmente está relacionada ao aparecimento de complicações microvasculares⁴¹.

Entretanto, estudos questionam a real relevância da idade na progressão da RD³².

1.3. Fatores de Risco Ambientais

O desenvolvimento de RD provavelmente se relaciona a interação entre fatores genéticos e ambientais⁵.

O tabagismo poderia ser considerado danoso à retina com vascularização deficiente em pacientes portadores de DM quando se leva em consideração os seus efeitos isquêmicos, tais como o aumento do monóxido de carbono, aumento de agregação plaquetária e vasoconstricção. Todavia, grande parte dos estudos demonstram que não existe essa correlação comprovada, tal como ocorreu em pacientes que participaram estudo comparativo de 6 anos de acompanhamento do UKPDS. Neste estudo, observou-se a incidência de RD em tabagistas atuais e naqueles que nunca fumaram e foi constatado um efeito protetor do tabagismo (RR=0,5), em "United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS) por ACP J Club (1999 in Boelter et al. 2003).

Com relação a prática de atividade física e a microangiopatia, também foi possível estabelecer uma conexão, algo também relacionado no estudo "Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy" (WESDR) por Klein (1984 in Esteves et al. 2008), que avaliou a relação entre o risco de microangiopatia e atividade física. Neste estudo foi avaliada a prática pregressa e atual da atividade física em pacientes com DM tipo1. Observou-se que em mulheres com história de atividade física atual ou na adolescência, a prevalência de RD proliferativa foi menor quando comparadas com mulheres sedentárias, o que não foi observado em homens. Porém, em estágios avançados de RD, orienta-se a evitar atividades físicas extenuantes, afim de evitar o risco de hemorragia vítrea ou descolamento tracional de retina⁴.

A prevenção primária do diabetes, realizada através da prática de atividade física e controle do peso, pode contribuir no retardado do aparecimento do DM e por consequência reduzir as complicações da RD³³.

No caso de consumo de álcool, a relação pode ocorrer devido ao mau controle glicêmico e a aumento dos níveis pressóricos, mas não parece ser um fator de risco para a RD, seja para a RD proliferativa ou para a progressão da RD⁴.

1.4. Fatores de Risco Oculares

A retinopatia diabética é uma das principais causas de deficiência visual no pós-operatório de cirurgia de catarata. Comumente, estudos comprovam esta relação³⁰. Em pesquisa feita com 153 diabéticos atendidos no Centro de Atención al Diabético, entre julho e dezembro 2008, foi relatado que pacientes submetidos a cirurgia de catarata tiveram 2,85 vezes mais risco de desenvolver RD do que aqueles que não tinham sido submetidos a cirurgia⁴².

O estudo supracitado mostrou ainda que pacientes com história de oclusão retiniana venosa possuíam 5 vezes mais propensão a ter uma doença vascular do que aqueles sem tal. No entanto, revelou que pacientes diabéticos com glaucoma ou com cicatrizes coriorretinianas crônicas simples possuíam pouca probabilidade de desenvolver uma RD⁶. Evidenciando o glaucoma e cicatrizes coriorretinianas como fatores pouco relacionados a RD. Estas descobertas não foram confirmadas e são poucos os estudos sobre estes fatores⁴.

É frequente a relação com miopia e retinopatia diabética. Porém, ela é vista como fator protetor. Embora a miopia na maioria seja prejudicial à saúde ocular, tem sido

observado que a prevalência de retinopatia diabética é baixa em pacientes míopes e este efeito protetor da miopia contra a retinopatia diabética tem sido recentemente comprovado por várias metanálises³¹.

2. Fatores de risco genéticos

O controle rigoroso dos fatores de risco não previne em todos os indivíduos o desenvolvimento da RD e em cerca de 40% dos pacientes com DM tipo1 com controle metabólico precário não desenvolvem a RD³³. Ainda, alguns grupos étnicos têm maior frequência de RD, a exemplo, os indivíduos hispânicos e afro-americanos apresentam uma frequência maior de RD quando comparados aos caucasianos³⁴. Isso sugere que fatores genéticos estão envolvidos com a RD.

Estudo com irmãos gêmeos portadores de DM tipo2 demonstrou uma concordância de 95% para a presença de RD e de 67,7% em portadores de DM tipo1 e em irmãos não gêmeos a presença de RD proliferativa em um irmão com DM tipo2 aumenta o risco da presença de RD proliferativa no seu irmão com DM em torno de três vezes⁵.

Os genes candidatos a serem associados à RD estão relacionados aos fatores de risco e/ou a prováveis mecanismos patogênicos relacionados às complicações microvasculares do DM. A avaliação de polimorfismos de genes-candidatos demonstrou uma associação positiva da RD com os genes de aldose redutase e gene do receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE) que estão envolvidos na formação de produtos de glicolização de proteínas; os genes do VEGF que estão envolvidos na expressão e formação de fatores de crescimento; os genes ECA, NOS, ICAM-1 e PPAR- δ estão envolvidos no tônus vascular e na presença de fatores inflamatórios³⁵.

No entanto, estes resultados não foram replicados em múltiplas populações e, por conseguinte, nenhum dos genes conseguiu uma aceitação generalizada como conferindo um alto risco de RD. Essas inconsistências podem refletir o pequeno número de pesquisas e/ou as diferenças genéticas entre as populações do estudo^{36,37}.

As associações genéticas da RD são úteis como ferramenta de pesquisa, e também podem ter um valor clínico relevante na identificação de pacientes com alto risco de desenvolver RD. Assim, exames mais frequentes de pacientes de alto risco e exames menos frequentes de pacientes de baixo risco podem levar a um direcionamento mais eficiente dos recursos de saúde³⁵. De tal modo, uma abordagem genética para identificar novos candidatos genéticos na patogênese da RD nos permitiria conceber estratégias terapêuticas mais direcionadas.

CONCLUSÃO

Diabetes mellitus é uma das doenças crônicas que mais se proliferam em todo mundo. A gravidade de suas complicações faz com que este problema de saúde pública receba destaque global. A retinopatia diabética sendo uma de suas principais complicações, merece atenção quanto aos seus fatores de risco, como forma de preveni-la. Assim, pesquisas relacionadas a estes fatores são de extrema valia.

Observou-se neste estudo que fatores de risco para retinopatia diabética há algumas décadas são discutidos e

avaliados em diversas pesquisas por diferentes regiões e mostram resultados confluentes em todo mundo. Resultados de estudos mais recentes seguem, em linhas gerais, outras pesquisas mais antigas e consagradas como o "Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy" (WESDR) por Klein (1984), o "United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS) por ACP J Club (1999) realizado em 1977 e o estudo multicêntrico norte-americano Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) de 2001. Observou-se que houve um decréscimo em pesquisas de larga escala, em detrimento destes grandes estudos. O forte estabelecimento dos fatores de riscos por eles comprovados pode ser apontado como um dos possíveis motivos para tal.

Por fim, destaca-se a importância destas pesquisas para o desenvolvimento de medidas de saúde pública pautadas nos fatores de risco por elas estudadas, com o objetivo de se afastar a retinopatia diabética das comorbidades mais recorrentes do diabetes mellitus.

REFERÊNCIAS

- 1- Sartorelli DS, Franco LJ. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. Cad. Saúde Pública [Internet]. 2003; 19(Suppl 1): S29-S36. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2003000700004>
- 2- Cortez DN, Reis IA, Souza DAS, Macedo MML, Torres HC. Complicações e o tempo de diagnóstico do diabetes mellitus na atenção primária. Acta paul. enferm. 2015 June; 28(3): 250-255. [Internet]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002015000300250&lng=en.
- 3- Bosco A; Lerário AC; Soriano D; Santos RF; Massote P; Galvão D; Franco AC; Purisch S; Ferreira AR. Retinopatia diabética. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2005 Apr; 49(2): 217-227. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v49n2/a07v49n2>
- 4- Boelter MC, Azevedo MJ, Gross JL, Lavinsky J. Fatores de risco para retinopatia diabética. Arq. Bras. Oftalmol. 2003; 66(2): 239-247. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492003000200024&lng=en.
- 5- Esteves J, Laranjeira AF, Roggia MF, Dalpizol M, Scocco C, Kramer CK, Azevedo MJ & Canani LH. Fatores de risco para retinopatia diabética. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008 Apr; 52(3): 431-441. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000300003&lng=en.
- 6- Pérez AH, Martínez OMT, Canino, MCR, Puig ML & Rodríguez, JEM. Factores de riesgo en el desarrollo de la retinopatía diabética. Rev Cubana Oftalmol. 2011 Jun; 24(1): 86-99. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762011000100009&lng=es.
- 7- Mendanha DBA, Abrahão MMV, Cortez MM & Nassaralla Junior JJ.. Fatores de risco e incidência da retinopatia diabética. Rev. bras.oftalmol. 2016 Dec; 75(6): 443-446. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802016000600443&lng=en.
- 8- Garcia, CAA, Gomes AHB, Nunes IM, Oliveira TL, & Monteiro J. Incidência e fatores de risco da retinopatia diabética em pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes, Natal-RN. Arq. Bras. Oftalmol. [Internet]. 2003 June; 66(3): 355-358.. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492003000300018&lng=en.

- 9- Moreno A, Lozano M, & Salinas P. Diabetic retinopathy. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2013; 28 (Suppl 2): 53-56. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000800009&lng=pt
- 10- Lima VC, Cavalieri GC, Lima MC. Risk factors for diabetic retinopathy: a case-control study. *Int J Retina Vitreous* 2016; 2: 21. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5088444/pdf/40942_2016_Article_47.pdf
- 11- Reggi Junior S, Morales PH, Ferreira SRG. Existe concordância no acometimento renal e retiniano da microangiopatia diabética?. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2001. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302001000500008&lng=en.
- 12- Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet*. 2007; 369: 425- 435 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60198-6.
- 13- Klein R, Klein BE. Blood pressure control and diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2002; 86(4):365-7. [PubMed: 11914198]
- 14- Do DV, Wang X, Vedula SS, Marrone M, Sleilati G, Hawkins BS & Frank RN (2015). Blood pressure control for diabetic retinopathy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD006127. Disponível em: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD006127.pub2>
- 15- Da Costa Rodrigues T, Pecis M, Azevedo MJ, Esteves JF, Gross JL. Ambulatory blood pressure monitoring and progression of retinopathy in normotensive, normoalbuminuric type 1 diabetic patients: a 6-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;74:135-40.
- 16- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-64.)
- 17- Tomić M, Ljubić S, Kaštelan S, Gverović Antunica A, Jazbec A, Poljičanin T. Inflammation, haemostatic disturbance, and obesity: possible link to pathogenesis of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Mediators Inflamm* 2013;8:18671.)
- 18- van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, et al. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn study. *Arch Ophthalmol* 2003;121:245-51.)
- 19- De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005;28:1649-55
- 20- Chaturvedi, N, Sjolie, AK, Stephenson, JM et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. *EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus*. *Lancet*. 1998; 351: 28-31
- 21- Almeida FK, Esteves JF, Gross JL, Biavatti K, Rodrigues TC. Severe forms of retinopathy predict the presence of subclinical atherosclerosis in type 1 diabetes subjects. *Arq. Bras. Cardiol*. 2011 Oct; 97(4): 346-349. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000101>
- 22- Fawzia El Demerdash, Wael Refaie, Rashid Allakany, Salah Tantawy, Eid Dawood, Diabetic retinopathy: A predictor of coronary artery disease, *The Egyptian Heart Journal*, Volume 64, Issue 2, June 2012, Pages 63-68, ISSN 1110-2608, Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2011.08.006>.
- 23- Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013; 14: 232-44.
- 24- Heidari B. C-reactive protein and other markers of inflammation in hemodialysis patients. *Caspian J Intern Med* 2013; 4: 611-6
- 25- Sasongko MB, Wong TY, Jenkins AJ, Nguyen TT, Shaw JE, Wang JJ. Circulating markers of inflammation and endothelial function, and their relationship to diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2015; 32: 686-91
- 26- Price SA, Gorelik A, Furlanos S, et al. Obesity is associated with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8(2):e178-82.
- 27- Frank RN. Diabetic retinopathy and systemic factors. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015; 22: 151-6.
- 28- Gray N, Picone G, Sloan F, Yashkin A. Relation between BMI and diabetes mellitus and its complications among US older adults. *South Med J* 2015; 108: 29-36.
- 29- Oliveira DF, Lira RPC, Lupinacci APC, Paccola M, Arieta CEL. Cataract surgery complications as a cause of visual impairment in a population aged 50 and over. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2008. Disponível em: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2008001000024&lng=en.
- 30- Wat N, Wong RL, Wong IY. Associations between diabetic retinopathy and systemic risk factors. *Hong Kong Med J*. 2016. [Internet]. Disponível em: <http://www.hkmj.org/abstracts/v22n6/589.htm>
- 31- Corrêa ZMS, Freitas AM, Marcon IM. Risk factors related to the severity of diabetic retinopathy. *Arq. Bras. Oftalmol*. 2003 Dec; 66(6): 739-743. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492003000700002>.
- 32- Zhang X, Saaddine JB, Chou C-F, et al. Prevalence of Diabetic Retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2945293/>
- 33- Emanuele N, Sacks J, Klein R, et al. Ethnicity, race, and baseline retinopathy correlates in the veterans affairs diabetes trial. *Diabetes Care*. 2005;28:1954-8
- 34- Simó-Servat O, Hernández C & Simó R. (2013). Genetics in Diabetic Retinopathy: Current Concepts and New Insights. *Current Genomics*, 14(5), 289-299. Disponível em: <http://doi.org/10.2174/13892029113149990008>
- 35- Sobrin L, Green T, Sim X, et al. Candidate gene association study for diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Candidate gene Association Resource (CARE). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52:7593-602. [PubMed: 21873659]
- 36- Kuo JZ, Wong TY, Rotter JI. Challenges in elucidating the genetics of diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132:96-107. Comprehensive review article of the challenges facing the field of diabetic retinopathy genetics. [PubMed: 24201651]
- 37- Miki E, Lu M, Lee ET, Keen H, Bennett PH, Russel D. The incidence of visual impairment and its determinants in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44(Suppl 2):S31-6.
- 38- Rosenn BM, Miodovnik M. Medical complications of diabetes mellitus in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:17-31
- 39- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (DCCT). Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial [commented on *Diabetes Care* 2001;24:794-6] *Diabetes Care* 2000;23:1084-91
- 40- Verier-Mine O, Chaturvedi N, Webb D, Fuller JH. Is pregnancy a risk factor for microvascular complications? The EURODIAB prospective complications study. *Diabet Med*. 2005;22: 1503-9
- 41- Porta M, Sjolie AK, Chaturvedi N, Stevens L, Rottiers R, Veglio M, et al. Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2001;44:2203-9.
- 42- Crespo N, Padilla JC, González R, Rodríguez M, Hernández JD. Prevalencia de la retinopatía diabética en pacientes del nivel primario de salud. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2004;20(2):1-11