



ISSN 1517-6932

ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

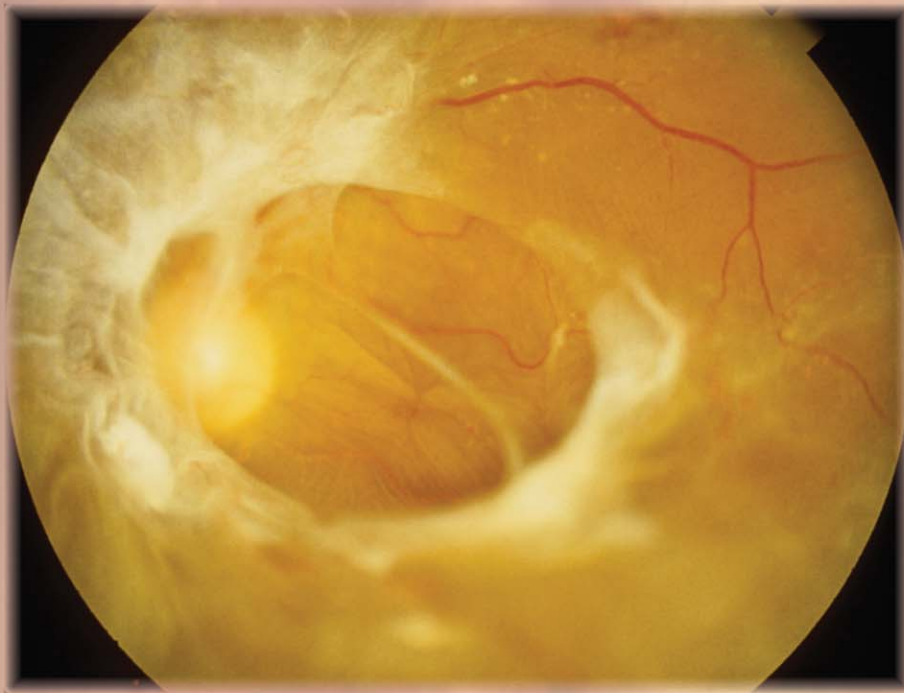
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 6 - NÚMERO 4

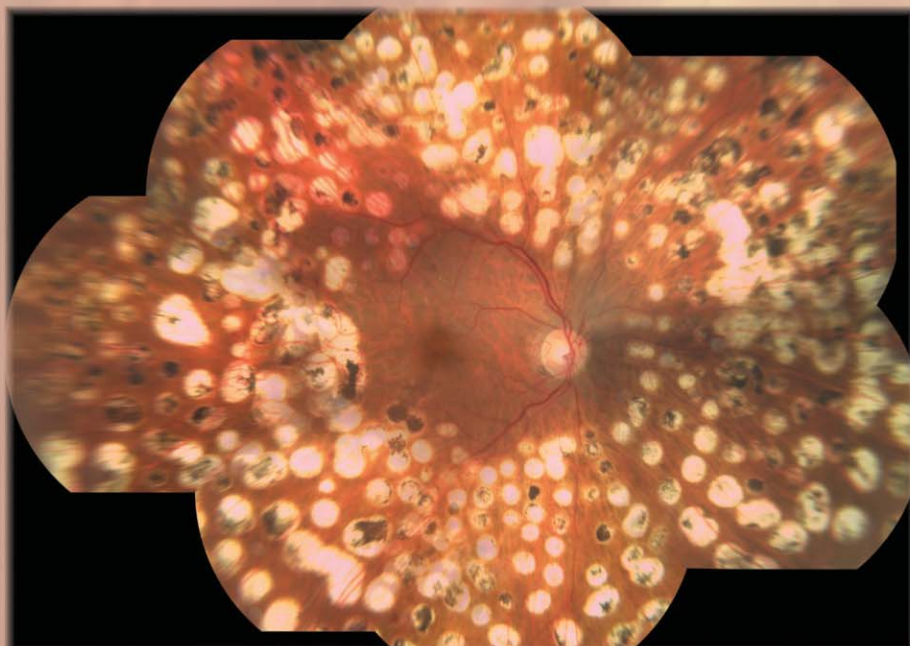
SETEMBRO, 2006

www.endocrino.com

A arte de diagnosticar:



o que os olhos não vêem...



Retinopatia Diabética ~ Avanços tecnológicos e Atualidades Terapêuticas.

“Menina dos olhos” dos endocrinologistas o diabetes melito envolve quase que todas as especialidades médicas pela sua complexidade e capacidade de atingir vários órgãos. Dentro da oftalmologia a retinopatia diabética merece especial atenção, pois é considerada importante causa de debilitação pelo afastamento do paciente do meio social e laboral por cegueira.

Cerca de 8% da população brasileira apresenta o diagnóstico de diabetes melito em alguma fase de suas vidas. Na estatística brasileira, estipula-se que metade dos pacientes portadores de diabetes seja afetada pela retinopatia diabética, sendo responsável por 7,5% das causas de incapacidade para o trabalho e por 4,5% das deficiências visuais.

O diagnóstico precoce da síndrome hiperglicêmica pode nos permitir tempo hábil para que noções preventivas sejam repassadas aos pacientes. Os principais fatores de risco para doença retiniana estão na associação da descompensação glicêmica com hipertensão arterial, tabagismo e fatores genéticos. Como sempre oriento aos pacientes recém diagnosticados de diabetes: “o olho faz parte do corpo”, portanto tudo que nele acontece pode causar reflexos oculares. Manter uma equipe multidisciplinar é para o diabético uma forma de entender que o que se busca está além do controle glicêmico e que o cuidado da saúde geral está diretamente relacionado a melhorias, inclusive ocular.

Acuidade visual pode ser comprometida em qualquer estágio da doença retiniana, pois a presença de alterações maculares (centrais) é a responsável pela perda da capacidade de leitura. Desde a fase de retinopatia diabética inicial até a mais severa proliferativa pode estar associada a complicações causadoras de perda da visão útil. E são para estes casos que novas terapêuticas têm sido aplicadas concomitantemente a fotocoagulação a laser. As doenças metabólicas, como o diabetes melito, estimulam a formação de fatores de crescimento em decorrência da microangiopatia e, portanto, sempre se pesquisou por drogas anti-angiogênicas. Atualmente, pode-se dizer que estamos próximos de soluções práticas para tais maculopatias através do advento de agentes de uso local (intra ou periocular) de caráter anti-angiogênico e anti-inflamatório. São inovações que nos trazem alento, pois de fato está se fazendo algo perceptível pelo paciente, uma vez que um diagnóstico de retinopatia diabética complicada com edema macular significaria cegueira legal em pacientes ainda jovens e em idade produtiva.

Os avanços tecnológicos podem ser observados através de melhorias em técnicas cirúrgicas para a maculopatia diabética, além dos avanços diagnósticos como a tomografia de coerência óptica (OCT), cuja definição permite um estudo quase que comparável ao histológico minuciando as camadas retinianas. Assim, as particularidades locais, não vistas pelos exames convencionais, são agora perceptíveis e explicam o motivo da persistência de baixa visual mesmo após tratamentos também convencionais. E, então, novas condutas podem ser tomadas com intuito do restabelecimento do potencial visual.

Nesta publicação tivemos a oportunidade de descrever um caso clínico em que as novidades de tratamento e de propeidética podem ser claramente acompanhadas com resultados satisfatórios. Na capa colocamos duas ilustrações díspares, a primeira é traduzida como um nível de retinopatia diabética proliferativa severa e complicada por descolamento tracional e proliferação vítreo-retiniana denotando um olho de um paciente diabético cuja perda funcional é acompanhada impreterivelmente de desorganização do globo ocular (atrofia bulbar). Situação que não podemos passivamente aceitar na atualidade. A foto seguinte reporta o quadro final de uma paciente diabética com 20/30 de acuidade visual em fase de quiescência após longo seguimento, tendo sido submetida a panfotocoagulação, grid macular, triamcinolona intra-vítrea e finalmente vitrectomia posterior. Fotografias obtidas através do retinógrafo Topcon TRC 50 IX em sistema de composição.

Obstinadamente são 30 anos ligados a vida oftalmológica e mais especificamente à subespecialidade de retina e vítreo. Catalogando caso a caso

observo que a prevenção ainda é a melhor conduta em pacientes diabéticos. Continuo a insistir com meus pacientes a importância das múltiplas especialidades e da profilaxia, mas o progresso nos campos do diagnóstico e da terapêutica é confortante frente aos insucessos de anos passados.

Naoye Shiokawa
Cassia Saito
André Mózena

Retina e Vítreo Consultoria
Rua Mateus Leme, 2285/2253
Centro Cívico
Tel: (41) 3078-4800

Naoye Shiokawa
Professor adjunto da UFPR

Cassia Saito
Oftalmologista com sub-especialização em catarata, retina e vítreo

André Mózena
Fellow de retina e vítreo do serviço de residência do Hospital Angelina Caron

Editores Chefes

Mirmaluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)
Thelma Larocca Skare (FEPAR)

Editores

André F. Piccolomini (McGill-Ca)
Edna J.L.Barbosa (FEPAR)
Gleyne L. K. Biagini(HUEC)
João Carlos Repka (HAC)
Leão Zagury (PUCRJ - IEDE - RJ)
Luiz Cláudio B. de Oliveira(FEPAR)
Mária Augusta Zella (FEPAR)
Naoye Shiokawa (UFPR)
Paulo Mathias (UEM)
Salmo Raskin (PUC-PR- FEPAR)
Stenio L. Camacho (FEPAR)
Wilson Eik Filho (UEM)

Editores convidados

Ana Lúcia Fedalto (UTP)
Anelise R Budel (FEPAR)
Angela Sabbag (HUEC)
Carlos Caron (FEPAR)
Carlos G.W.C. Marmanillo (HAC)
Cassia Saito (Retina e Vítreo Cons.)
Cesar Alfredo P. Kubiak (HNSG-UNICEMP)
Claudio Albino (UEM)
Denis José Nascimento (UFPR)
Edgard Niclewicz(CDC-Pr)
Dilermando Hopfer Brito (SEMPPR)
Edith Falcon de Legal (IPS - Asunción - PY)
Hans Graf (UFPR)
Henrique de Lacerda Suplicy (UFPR)
João Carlos Simões (FEPAR)
João Eduardo L. Nicoluzzi (HAC)
Luis A.B. Borba (HUEC)
Luis Carlos Woelner (HNSG, UFPR)
Marcelo Leitão (UNICENP)
Marcos Pereira (FEPAR)
Mária de Lourdes Pessole Biondo-Simões
(PUCPR, UFPR)
Maressa Priscila Krause (UFPR)
Milene Frey (UFPR)
Nancy Takatsuka Chang, MSN, FNP, CDE.
Diabetes Care Manager- (Los Angeles
Children Hospital)
Perceu Seixas de Carvalho (UFES)
Paulo Rossi (FEPAR)
Priscila B. Dabaghi (UTP)
Regina M. Vilela (UTP)
Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)
Rosana Radominski (UFPR)
Sérgio Gregório da Silva (UFPR)
Sérgio Vencio - HAJ-(GOIÂNIA)
Sheyla S. Q. Alonso (HUEC)
Silviane Pellegrinello (HUEC)
Tatiana Zacharow (HUEC)

**Colaboradores: Residentes de Endocrinologia e Diabetes
- Hospital Universitário Evangélico de Curitiba**

Caroline F. Luz Martins, Pêrsio Ramon Stobbe, Gabriela
Carolina de Mira, Priscilla Rizental Coutinho, Thaisa
Hoffmann Jonasson

Consultoria: Maria Isabel S. Kinasz
Mária da Conceição Kury da Silva
(Bibliotecárias FEPAR)

Impressão: Editora Paranaense Ltda.
Tel.: (41) 2102-1600 - Fax: (41)2102-1616
BR 277 - Rod. do Café - Km 9,3
Campo Largo - PR - CEP: 83.600-970
e-mail: edipar@edipar.com.br

Revisão final: GEED-HUEC

Diagramação: Mirmaluci R. Gama, Sergio Augusto de Lima,
Juarez Borato, Caroline Fernanda Luz Martins, Gabriela
Carolina de Mira, Pêrsio Ramon Stobbe, Priscilla Rizental
Coutinho, Thaisa Hoffmann Jonasson



Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental é
uma revista médico-científica trimestral de
distribuição gratuita.

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:
R. Augusto Stelfeld, 1908, 6º andar.
Curitiba-PR. - Tel: (41) 223-3277.
site: www.endocrino.com
e-mail: endocrinohuec@ig.com.br
Tiragem desta edição: 600 exemplares.

Sumário

Editorial.....569

Artigos de Revisão

Polineuropatia Diabética Simétrica Distal -
Patogênese e Tratamento572

Retinopatia Diabética.....588

Artigos Originais

Eficácia da Punção Aspirativa por Agulha Fina para Diagnóstico de
Carcinoma Papilífero de Tireóide.....582

Tópicos em Clínica Médica: Comprometimento
Valvular em Pacientes com Artrite Reumatóide.....585

Relato de Casos

Retinopatia Diabética - A Prevenção ainda
é o Melhor Tratamento.....578

Síndrome de Sneddon e Endometriose. Descrição de Caso e
Considerações sobre a Literatura Vigente.....596

Capa

Fotos do acervo científico do Prof. Dr. Naoye Shiokawa - Professor
adjunto da UFPR

ARTIGO DE REVISÃO

POLINEUROPATIA DIABÉTICA SIMÉTRICA DISTAL PATOGÊNESE E TRATAMENTO

TATIANA DENCK GONÇALVES¹

Descritores: Diabetes *mellitus*, Neuropatia Diabética, Polineuropatia Simétrica Distal

Key-words: Diabetes mellitus, Diabetic Neuropathy, Distal Symmetric Polyneuropathy

Resumo

O comprometimento do sistema nervoso periférico é uma complicação crônica freqüente no diabetes *mellitus*. Após 20 anos de doença, cerca de 50% dos pacientes apresentam sinais de neuropatia, especialmente a polineuropatia sensitiva simétrica distal. A patogênese ainda não está completamente esclarecida, mas postula-se uma combinação de um efeito metabólico, dependente do acúmulo de sorbitol nos axônios, associado ao comprometimento isquêmico endoneural, devido à lesão microvascular. O estudo DCCT demonstrou que o controle glicêmico rígido reduziu sobremaneira a incidência de neuropatia diabética, bem como a progressão da neuropatia instalada. Vários medicamentos têm sido avaliados quanto à sua eficácia na prevenção e no tratamento da polineuropatia diabética. Abrange-se a transmissão neuronal (anticonvulsivantes e capsaicina), produção de ácidos graxos (ácido α -lipólico, ácido γ -linoleico), conversão da glicose em sorbitol (inibidores da aldose redutase) bem como o controle dos mecanismos isquêmicos. Estudos randomizados, duplo-cego, placebo controlado, demonstram que anticonvulsivantes, como a carbamazepina, gabapentina, pregabalina e lamotrigina são eficazes na melhora da dor neuropática sendo bem tolerados pelos pacientes. Na dor refratária, pode-se fazer o uso do TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation). A prevenção das complicações da neuropatia diabética enfatiza controle glicêmico e cuidados com os pés, evitando, assim, que a perda sensitiva evolua para úlcera, gangrena úmida e amputação. **Endocrinol diabetes clín exp 2006;4: 572-577.**

Abstract

The compromising of peripheral nervous system is a frequent chronic complication in diabetes mellitus. After a twenty-years illness period, around 50% of patients shown signs of neuropathy, especially a distal symmetric sensitive polyneuropathy. The pathogenesis is not completely clear yet, but a combination of metabolic effect, dependent on an accumulation of sorbitol within the cells, associated with ischemic endoneural compromising, due to a microvascular lesion have been suggested. The DCCT study demonstrated that a rigid glycemic control, has greatly reduced the occurrence of diabetic neuropathy, as well as the progression of the existing neuropathy. Several drugs have been tested in efficiency for prevention and treatment of diabetic neuropathy. Drugs that affect neurotransmission (anticonvulsants and capsaicin), α -lipoic acid, γ -linoleic acid, conversion of glucose into sorbitol (aldose reductase inhibitors) as well as the control of ischemic mechanisms. Randomized studies, double-blind, controlled placebo, show that anticonvulsants, such as carbamazepine, gabapentin, pregabalin e lamotrigine, are efficient in neuropathic pain and are well tolerated by the patients. In refractory pain, after applied to drugs combination, we can try the administration of capsaicin cream or even TENS (Transcutaneous Nerve Stimulation). Prevent

of diabetic neuropathy complications emphasizes glycemic control and care with the feet, avoing thus that the loss of sensitiveness can lead to an ulcer and humid gangrene **Endocrinol diabetes clín exp 2006;4: 572-577.**

INTRODUÇÃO

A polineuropatia diabética simétrica distal (PNSD) é um conjunto de síndromes clínicas que afeta diferentes regiões do sistema nervoso, isoladamente ou em conjunto. Evolui lentamente com sinais e sintomas inespecíficos e que mimetizam outras patologias. O diagnóstico é, na maioria das vezes, de exclusão. Atualmente, é a forma mais comum de neuropatia, acarretando maior número de hospitalizações entre todas as complicações do diabetes. É responsável, também, por 50% a 75% das amputações não traumáticas e apresenta mortalidade de, aproximadamente, 25% a 50% em 5 a 10 anos^{1,3,13}.

Vários estudos têm evidenciado que a otimização do controle glicêmico pode reduzir significativamente a evolução para PNSD. Novas drogas e estratégias para preservação das fibras nervosas vêm sendo exploradas em busca do tratamento efetivo para PNSD, que objetiva reduzir o impacto na qualidade de vida desses pacientes e nos índices de morbi-mortalidade atribuídos a essa comorbidade. A orientação dos pacientes quanto às medidas de prevenção continua sendo, entretanto, o melhor caminho para tratar as complicações da neuropatia e reduzir os índices de amputações^{2,3,10}.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Polineuropatia simétrica distal (PNSD) é a forma mais comum de neuropatia diabética (ND), sendo responsável por afetar tanto fibras sensitivas quanto autonômicas. As fibras nervosas longas são afetadas precocemente, com início em dedos dos pés e progressão para perna. Em membros superiores, inicia-se em dedos, mãos e, finalmente, braço e antebraço. A base fisiopatológica é a lesão inicial de fibras finas não-mielinizadas ou fibras C, as quais conduzem as sensibilidades térmica, dolorosa e tátil. Há progressão para fibras axonais grossas mielinizadas ou fibras A, que conduzem as sensibilidades vibratória e proprioceptiva^{3,11}.

As fibras finas acometidas inicialmente, em geral não apresentam sintomas ou evidências no estudo eletrofisiológico. As primeiras manifestações são dor e hiperalgesia nos membros inferiores, seguida de perda da sensibilidade térmica e de redução da percepção fina sensitiva. Por isso, atribui-se maior risco de ulceração e gangrena subsequente^{1,8,13}.

O acometimento das fibras grossas envolve nervos sensitivos e motores, com sintomatologia proeminente tal como diminuição dos reflexos tendíneos, perda do reflexo Aquileu, hipoestesia plantar ou em pododáctilos para diversos tipos de sensibilidade (vibração, tato, picada de agulha, frio). A perda sensitiva traz maior risco de evolução para neuropatia de Charcot^{11,12,13}.

¹Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: tatidenck@hotmail.com

Os pacientes sintomáticos são 25%-30% dos casos. Os sintomas podem ser brandos ou extremamente limitantes e variam de parestesias, disestesias até intensa dor neuro-

pática. A dor torna-se o sintoma mais limitante, geralmente de caráter em queimação, com piora noturna e melhora com a deambulação^{1,7,11,12}. Tabela 1

Fibras curtas sensitivas	Fibras longas sensitivas	Autônômica
Dor em queimação	Perda sensação vibração	Alterações cardiológicas
Hiperestesia cutânea	Perda propriocepção	Hipotensão postural
Parestesia	Perda de reflexos	Alterações sudomotoras
Dor lancinante	Diminuição da velocidade de condução nervosa	Gastroparesia
Ausência de dor/ perda sensação temperatura		Diarréia neuropática
Ulceração		Impotência sexual
Perda de sensação da dor visceral		Ejaculação retrógrada

Tab 1 Diabetic Polyneuropathy Medscape 1999 Acessado em julho 2006¹⁴

DESENVOLVIMENTO DA DOR NA NEUROPATIA PERIFÉRICA

Após desencadeada a injúria ao nervo periférico, uma cascata de eventos ativa os canais de membrana dos neurônios nociceptivos localizados no gânglio dorsal medular. O nervo periférico acometido modifica-se e espalha os canais de sódio ao longo do axônio. Estímulos do neurônio nociceptivo desencadeiam a liberação da substância P, proteína relacionada ao gene da calcitonina e glutamato. O segundo neurônio medular, o qual é normalmente excitado pelo glutamato, é ativado espontaneamente por meio da ativação do receptor de N-metil-D-aspartato. Finalmente, a liberação de substâncias nociceptivas nos terminais nervosos será responsável pela expressão da hiperalgesia e alteração da sensibilidade periférica^{4,15,16}.

Voltando a pontuar a PNSD, o principal neurotransmissor nas fibras finas tipo C é a substância P e nas fibras tipo A-delta tanto o glutamato quanto os canais de sódio^{1,3}.

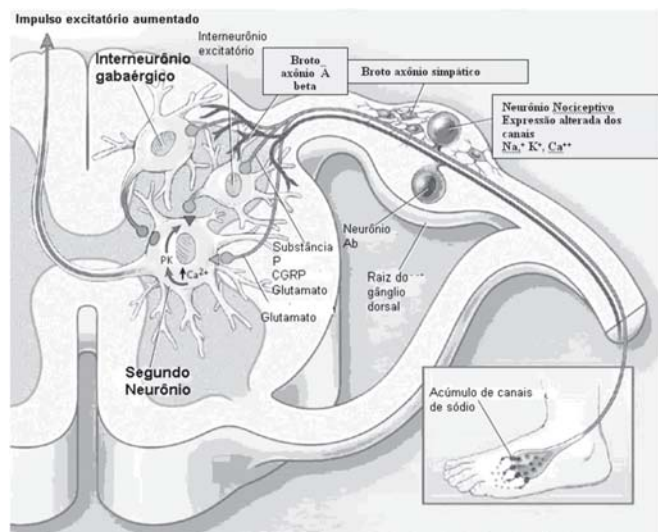


Fig 1: Trajeto da dor na neuropatia periférica. Ilustração modificada⁴.

PATOGÊNESE

A patogênese da PNSD abrange múltiplas etiologias, de origem metabólica, vascular, auto-imune, estresse oxidativo e deficiência do fator de crescimento neuro-hormonal. É uma doença heterogênea com ampla variabilidade patológica, morfológicamente e funcionalmente semelhante a muitas outras neuropatias metabólicas, como neuropatia urêmica e alcoólica^{1,9}. Entretanto, na polineuropatia diabética, as anormalidades da *vasa nervorum* são diretamente proporcionais à intensidade do comprometimento das fibras nervosas. Evidências clínicas sugerem que a interação entre os fatores metabólicos e isquêmicos com os mecanismos de reparo das fibras nervosas é responsável por desencadear a polineuropatia diabética. Entre os fato-

res isquêmicos, a disfunção endotelial pode ser especialmente importante, particularmente no DM tipo 2. Conhecer a fisiopatologia desse processo é o primeiro passo para saber escolher as melhores formas de intervenção na ND^{1,3,9}.

Fatores Metabólicos

Os principais mecanismos responsáveis na gênese da PNSD são progressão da hiperglicemia e seus produtos, acúmulo de sorbitol e aumento do estresse oxidativo. O prolongado impacto dos metabólicos responsáveis pela progressão e desenvolvimento das complicações relacionadas ao DM gera um processo de “memória metabólica”. O desenvolvimento das complicações vasculares do DM inicia-se com a predisposição genética, associada a eventos facilitadores, tais como tabagismo ou obesidade, tendo como resultado um estado inflamatório crônico. A inflamação e a hiperglicemia são responsáveis pela cascata de eventos que afetam as proteínas celulares, a expressão genética e a expressão dos receptores de superfície celular no endotélio, o que culmina nas mudanças do processo patológico e complicações vasculares^{2,3}.

Glicosilação e hiperglicemia

Sabe-se que na hiperglicemia crônica há combinação da glicose em excesso com os aminoácidos séricos e com as proteínas tissulares. Esse processo não-enzimático origina produtos de glicosilação irreversíveis que, *in vitro*, apresentam forte interação com o colágeno e que, possivelmente, estão incluídos no desenvolvimento das complicações microvasculares do diabetes. Esses peptídeos glicosilados também são responsáveis pelo aumento da permeabilidade vascular, atividade trombótica, expressão para moléculas de adesão e quimiotaxia dos monócitos, geração e biodisponibilidade do óxido nítrico (importante vasodilatador e inibidor do estresse da microvasculatura) que também contribui para injúria vascular^{1,15}. FIG 2.

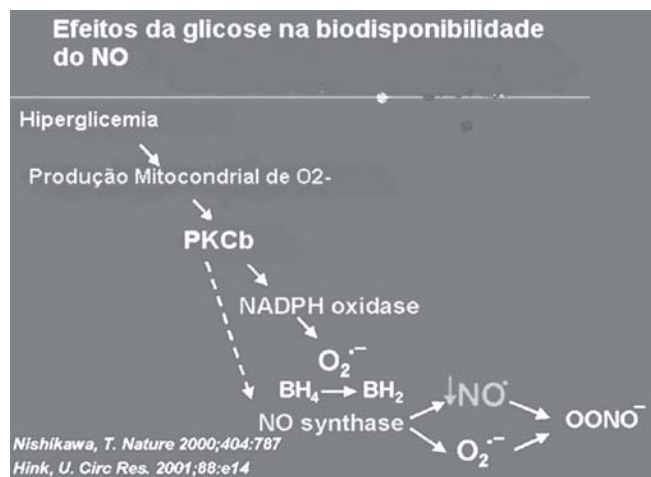


Fig 2: Efeito da glicose na biodisponibilidade do óxido nítrico e geração de radicais livres

Sorbitol

Parte da glicose que entra na célula é metabolizada em sorbitol por meio da enzima aldose redutase. Esse processo é mais pronunciado na hiperglicemia permanente. O acúmulo de sorbitol eleva a osmolaridade intracelular, interfere na atividade da $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase, no metabolismo celular e contribui, de maneira particular, na gênese dos eventos danosos^{1,3,9}.

Estresse oxidativo

A hiperglicemia causa acúmulo e estabilização das moléculas reativas de oxigênio. Experiências com animais *in vitro* evidenciam que a prolongada exposição a essas moléculas reduz a defesa antioxidante e culmina com dano e degeneração das fibras nervosas periféricas. Por isso, pacientes com diabetes que são tratados com agentes antioxidantes apresentam significativa melhora dos sintomas e das alterações neuropáticas^{3,9,15}.

Eventos isquêmicos

A isquemia nervosa tem sido incluída na patogênese da PNDS devido à presença do estreitamento da parede vascular endoneural e das oclusões vasculares evidenciadas nas autópsias. Evidências clínicas, baseadas em estudos com animais, evidenciam que a redução do aporte de oxigênio às fibras nervosas periféricas em animais diabéticos, facilita a progressão da PNDS. Por isso, intervenções metabólicas, tais como inibidores da aldose redutase e bloqueadores da conversão da glicose em sorbitol, melhoram a condução nervosa e amenizam a diminuição do suprimento sanguíneo em ratos diabéticos^{15,16}.

Regeneração da fibra nervosa

Os mecanismos de regeneração das fibras nervosas periféricas estão comprometidos nos pacientes diabéticos devido à perda dos peptídeos neurotróficos responsáveis pela manutenção do tônus nervoso, reparação e regeneração celular. Esses peptídeos incluem o fator de crescimento neural, fator neurotrófico cerebral, fatores de crescimento insulina-*like* e fator de crescimento endotelial. Além disso, a insulina também possui funções tróficas nas fibras nervosas periféricas a qual está em carência evidente no DM tipo 1 e na maioria dos DM tipo 2^{1,3,15}.

MANEJO DOS MECANISMOS PATOGENICOS

Controle da hiperglicemia

Vários estudos têm sugerido a forte relação entre hiperglicemia e o desenvolvimento da ND. A maior prevalência ocorre entre as pessoas que apresentam pobre controle do diabetes. O estudo do DCCT (*Diabetes Complications Control Trial*), evidenciou efeitos significativos da terapia insulínica na prevenção da ND. A prevalência reduziu em, aproximadamente, 50% naqueles tratados com insulina durante cinco anos. Os resultados do DCCT suportam a necessidade do controle glicêmico rigoroso, mas o efeito da insulina como um fator de crescimento e imunomodulador, ao lado dos efeitos metabólicos, também deve ser analisado. No UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), o controle da glicemia foi associado à melhora na percepção vibratória^{1,7}.

Salienta-se, também, a importância de determinados fármacos no tratamento adjuvante do DM tipo 2, tais como antihipertensivos (inibidores da conversão da angiotensina, antagonistas do canal de cálcio), hipoglicemiantes orais, agentes hipolipidêmicos e antioxidantes^{1,2,3,10}.

Inibidores da enzima aldose redutase

Os inibidores da enzima aldose redutase são drogas que

minimizam a toxicidade da hiperglicemia, pois reduzem o fluxo de glicose por via específica e inibem o acúmulo de sorbitol e frutose nos tecidos. Estudos recentes demonstram que essas drogas podem ser efetivas na melhora da dor na ND^{8,10}.

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

O mecanismo de ação dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina é interromper a ativação da angiotensina II e esgotar o efeito vasodilatador da bradicinina, a qual aumenta a produção de prostaglandinas. Ocorre então, relaxamento endotelial e aumento do fluxo sanguíneo local. Por isso, são drogas muito eficazes no tratamento da hipertensão e na prevenção da nefropatia em pacientes diabéticos. Por mecanismos ainda pouco conhecidos, essas drogas também podem ser úteis na retinopatia e na neuropatia diabética. Em estudo recente, treze pacientes diabéticos e hipertensos fizeram uso de lisinopril 20mg/dia, por 12 semanas, e apresentaram importante melhora na sensibilidade distal, sensação térmica e propriocepção¹⁵. O efeito dotrandolapril está sendo avaliado num estudo duplo-cego, placebo controlado, com 41 pacientes diabéticos normotensos e tem apresentado discreta ação benéfica quanto à propagação da isquemia perineural¹⁰.

Ácido α -lipólico e o estudo ALADIN

O ácido α -lipólico (ácido 1,2-ditiolano-3-pentanoico), um derivado do ácido octanóico, está presente nos alimentos sendo também sintetizado pelo fígado. O ácido α -lipólico tem-se mostrado benéfico devido à melhora da disfunção vascular. É efetivo na atenuação das manifestações da neuropatia diabética, tanto periférica quanto autonômica. Vários estudos, no entanto, ainda estão em andamento para concluir a indicação desse agente no tratamento da ND^{1,10,16}. Em um estudo trinta e nove pacientes diabéticos usaram ácido α -lipólico endovenoso (0.2 mmol/L) e apresentaram melhora na vasodilatação mediada pelo óxido nítrico¹⁷. The Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy (ALADIN) foi um estudo que avaliou 328 pacientes com diabetes tipo 2, com neuropatia periférica sintomática que receberam ácido α -lipólico endovenoso ou placebo por 3 semanas. Após 5 dias evidenciou-se uma significativa melhora nos sintomas neuropáticos (dor, queimação e parestesias) nos pacientes que receberam 600 e 1200mg/dia de ácido α -lipólico em comparação com o placebo. Este dado põe em dúvida a validade do uso oral do medicamento¹⁸. Resultados satisfatórios também foram observados no ALADIN II que avaliou 299 pacientes diabéticos tipo 1 e 2 e no ALADIN III, que randomizou 509 diabéticos²⁰.

Inibidores da proteína C-quinase (PKC)

O 1,2-diacilglicerol (DAG) ativa a PKC a qual é responsável por inúmeras reações intracelulares. A hiperglicemia crônica resulta em aumento do 1,2-diacilglicerol intracelular. Tem sido proposto que anormalidades na PKC- β desempenham um papel importante na patogênese da ND. A permeabilidade vascular intra-ocular é aumentada através da ativação da PKC, *in vivo*, e o inibidor seletivo PKC- β evita tal mecanismo. Estudos recentes, realizados em ratos diabéticos, demonstram que os inibidores de PKC- β melhoram o fluxo sanguíneo nervoso²¹. Por isso, têm-se observado a probabilidade do benefício dessa medicação em pacientes com neuropatia diabética¹⁵.

Ácido γ -linoleico

Ácido γ -linoleico é um ácido graxo essencial que atua como constituinte da membrana neuronal e substrato para formação da prostaglandina E, necessária para pre-

servação do suprimento sanguíneo nervoso. No diabetes, a conversão do ácido γ -linoleico e subsequente metabolização, está comprometida, o que contribui na patogênese da ND.^{1,3}

Recentemente, um estudo multicêntrico duplo-cego placebo-controlado usou o ácido γ -linoleico por um ano e demonstrou melhora significativa tanto na sintomatologia clínica quanto nos resultados dos testes eletrofisiológicos.^{3,10}

Imunoglobulina humana intravenosa (IgIV)

O uso da IgIV tem se mostrado apropriado em alguns pacientes com a forma da PNSD associada a sinais de doença auto-imune neuronal. O tratamento é bem tolerado e considerado seguro, especialmente quanto à ocorrência de transmissão viral. A maior complicação é a evolução de reação anafilática. Porém, apresenta incidência pequena e maior acometimento em pacientes com deficiência de imunoglobulinas (principalmente IgA).³

MANEJO DA DOR

O manejo da dor é a etapa mais difícil na terapêutica da ND. Após a confirmação diagnóstica da PNSD pode-se iniciar a tratamento com duloxetina, pregabalina, um anticonvulsivante como a gabapentina ou um antidepressivo tricíclico. Têm-se ainda, opções de terapias analgésicas tópicas.^{1,3,4,10}

Anticonvulsivantes

Gabapentina

A gabapentina é um efetivo anticonvulsivante que atua como análogo do GABA. Acredita-se que seu efeito analgésico ocorra pela interação nos canais de cálcio das sinapses nervosas.^{15,16} Estudos demonstram, uma importante redução na dor e melhora na qualidade de vida, quando administrada na dose de 300 a 600mg três vezes ao dia. Os efeitos colaterais mais significativos são tontura e confusão mental. Um estudo randomizado, que compara gabapentina com amitriptilina, não encontrou diferença para o alívio da dor entre as duas drogas. Gabapentina é considerada mais cara que amitriptilina, porém, mais tolerável.^{2,4,10,15}

Pregabalina

A Pregabalina, aprovada pela *European Medicines Agency* e pelo *Food and Drugs Administration* (FDA), é uma substância que parece agir por inibição do receptor pré-sináptico de excitação de vários neurotransmissores, incluindo o glutamato e a substância P. A dose inicial é de 50mg três vezes ao dia (total de 150mg/dia), mas pode ser aumentada, gradativamente, até 300mg/dia. Os efeitos colaterais mais comuns são tontura, sonolência, edema periférico e ganho de peso (porém, não afeta o controle do diabetes). Pregabalina pode causar sedação e confusão mental.^{1,2,10,16}

Lamotrigina

É um agente anticonvulsivante que bloqueia os canais de cálcio voltagem-sensíveis e inibe a degradação do glutamato.¹⁵ Vários estudos ainda estão avaliando a indicação da lamotrigina na PNSD. Nota-se que esse anticonvulsivante aplicado na dose de 200 a 400 mg/dia, tem apresentado eficácia na atenuação da dor na ND.^{6,16}

Carbamazepina

A Carbamazepina foi aprovada pelo FDA para o tratamento da neuralgia do trigêmeo e também tem-se demonstrado apropriada para PNSD. Essa droga atua bloqueando a condução nervosa pelo mecanismo de supressão da ativação das fibras C e das fibras A. A dose utilizada nos estudos recentes é de 300 a 1000 mg/dia. Os efeitos

colaterais mais encontrados são tontura, náuseas, *rash* cutâneo e, raramente, leucopenia.^{6,15,16}

Topiramato

As evidências na indicação de Topiramato para analgesia na PNSD ainda não estão bem específicas. Estudos propõem dose inicial de 25mg à noite, podendo alcançar 50mg/dia após quatro semanas. Geralmente, não é necessário mais que 100mg/dia. Em estudo recente, Vinik e cols demonstraram que o topiramato alivia os sintomas da PNSD e diminui os níveis de pressão sanguínea, colesterol e hemoglobina glicosilada. Entre os anticonvulsivantes analisados na terapia do PNSD, o topiramato parece ter menor potencial de alterar a disfunção metabólica que acomete os nervos na ND.^{6,10}

Antidepressivos tricíclicos

Atuam no sistema nervoso central, através do bloqueio da recaptação da serotonina e noradrenalina e, provavelmente, aliviam a dor pelo bloqueio dos canais de sódio. Tanto a dor quanto a hiperalgesia são atenuadas. Os efeitos colaterais incluem disautonomia e boca seca. A eficácia terapêutica ocorre precocemente (entre seis semanas) e em menores doses do que no tratamento da depressão. É recomendado o uso da amitriptilina ou desipramina em pacientes com dor severa, podendo ser associadas a pregabalina ou anticonvulsivantes, mas não à duloxetina. A dose inicial de desipramina é 25mg à noite, podendo alcançar máximo de 200mg/dia por poucas semanas.^{15,16}

A amitriptilina é freqüentemente substituída pela nortriptilina, quando os efeitos colinérgicos são importantes. Porém, ambas as drogas são contra-indicadas em pacientes com doença cardíaca devido à cardiotoxicidade dos tricíclicos.^{6,10}

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

Duloxetina

Recentemente aprovada pela *European Medicines Agency* e pelo FDA para tratamento da dor na polineuropatia diabética. Duloxetina, um inibidor da recaptação da serotonina e da noradrenalina que atua de maneira rápida na sintomatologia e mantém o alívio da dor também durante a noite. Pode ser administrada na dose diária de 60mg ou 120mg, sendo ambas efetivas, porém, 60mg é mais bem tolerado. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, sonolência, tontura, anorexia e constipação. Disfunção erétil e rubor facial foram raramente relatados. Duloxetina não deve ser administrada com outro inibidor da recaptação da serotonina / noradrenalina, mas pode ser associada com agentes anticonvulsivantes.^{1,10}

Outros

Um estudo recente com 98 pacientes analisou o emprego da paroxetina, fluoxetina, citalopram e sertralina no tratamento da ND.²⁰ Em geral, essas drogas são mais bem toleradas que os antidepressivos tricíclicos, porém, têm-se demonstrado menos eficazes no alívio da dor da ND, portanto, não devem ser usadas em monoterapia.^{6,16}

Antiarrítmicos

Mexiletina

Mexiletina, um agente antiarrítmico que deprime a despolarização cardíaca, foi recentemente, analisado como uma droga capaz de inibir a estimulação das fibras curtas sensitivas.¹⁵ Por isso, atualmente, alguns pacientes que permanecem com dor refratária ao tratamento tradicional, podem fazer uso de mexiletina após avaliação cardiológica. A dose de 450mg/dia parece ser efetiva e relacionada a poucos efeitos colaterais.^{4,10}

Opióides

Tramadol

Tramadol é um agonista não-seletivo dos receptores centrais opióides que age inibindo a recaptação neuronal da noradrenalina e a degradação da serotonina. Um estudo randomizado, duplo-cego, avaliou o uso de tramadol, na dose de 210mg/dia, que mostrou um maior alívio da dor do que com o placebo. Os principais efeitos colaterais foram náuseas, constipação, cefaléia e sonolência. Deve-se, entretanto, salientar o risco de dependência no uso de narcóticos em pacientes com ND. Por isso, atualmente, são pouco indicados como opção terapêutica^{5,10,15}.

Anti-inflamatórios não esteróides (AINES)

AINES são efetivos em pacientes com anormalidades músculo-esqueléticas associadas à ND. Estudos evidenciam que tanto o ibuprofeno quanto o sulindac (200mg duas vezes ao dia) podem aliviar substancialmente a dor em pacientes com ND¹⁰.

TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Estimulation)

Pacientes que permanecem com dor, apesar da terapia medicamentosa combinada, podem ser candidatos a eletroterapia. Eletrodos são posicionados em áreas de sensibilidade algica e causam alívio significativo local¹⁵.

Outra opção, ainda em estudo, aos pacientes com dor severa refratária é o implante de estimulador elétrico em coluna vertebral. Não é geralmente recomendado por ser um procedimento muito invasivo e com alto custo^{1,10}.

Capsaína

Capsaína é um agente natural extraído da pimenta que causa analgesia local por depleção da substância P. Possui alta seletividade por neurônios sensitivos e atua tanto nas fibras C quanto nas fibras delta-A. Está disponível na forma de creme para aplicação tópica (até quatro vezes ao dia), devendo-se manter longe de regiões genitais e dos olhos. Há uma exacerbação inicial dos sintomas, seguida do alívio em duas a três semanas. A aplicação de capsaína deve ser reservada aos pacientes com dor persistente apesar do uso de antidepressivo tricíclicos em dose máxima^{1,8,10,15}.

PREVENÇÃO DAS COMPLICAÇÕES DA NEUROPATIA DIABÉTICA

Sabe-se que a detecção precoce e o controle glicêmico, bem como dos fatores de risco coexistentes com o diabetes (tabagismo, etilismo, hipertensão) podem prevenir, atrasar ou amenizar a progressão da ND^{2,8}.

Cuidados com os pés

O cuidado diário com os pés é essencial para prevenir as complicações da ND. Pacientes devem ser instruídos a examinar seus pés à procura de fissuras, calosidades, processos infecciosos nas unhas e interdigitais. A aplicação de cremes ou pomadas na planta do pé e entre os dedos deve ser desaconselhada. Os sapatos devem ser confortáveis para evitar lesões por pressão contínua. Os pacientes precisam ser orientados a cortar as unhas corretamente e não andarem descalços para não expor os pés a traumas^{12,13}.

Nas consultas, os pacientes diabéticos devem ter seus pés examinados por seus médicos a procura de evidências precoces da instalação da ND. A American Diabetes Association recomenda pelo menos uma consulta anual para avaliação dos pés, sendo que aqueles pacientes que apresentam fatores de risco para ulceração (neuropatia, lesão pele avançada, doença vascular ou deformidades nos pés) de-

vem ser reavaliados freqüentemente e encaminhados aos especialistas (podólogos, cirurgião vascular). Todos os diabéticos devem, portanto, serem submetidos, anualmente, a testes que avaliam a sensibilidade vibratória, térmica e ao tato fino. A avaliação da sensibilidade plantar é feita através do teste do monofilamento com 10 g (5.07 Semmes-Weinstein). A combinação desses testes alcança até 87% de sensibilidade na detecção da ND. Em um paciente com ND, o cuidado com os pés é fator determinante para evitar a progressão de úlceras, infecções e amputações^{2,3,8,12,13}.

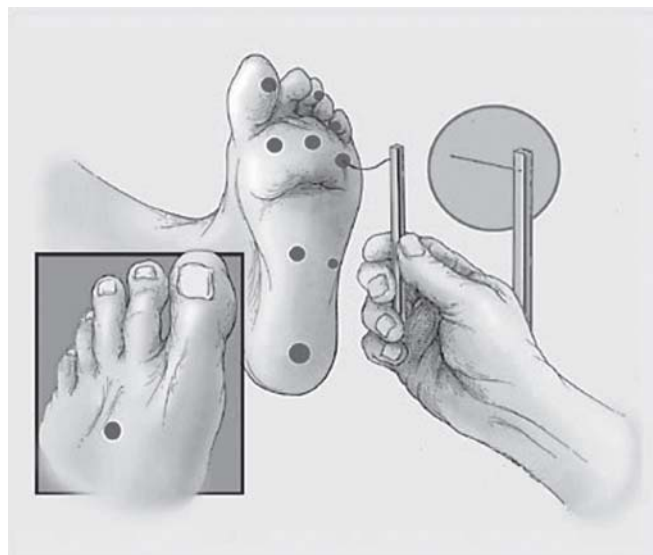


Fig 3: Teste com monofilamento de 10-g. Ilustração modificada ref¹²

CONCLUSÃO

A ND é uma complicação comum do diabetes, geralmente associada a consideráveis índices de morbidade e mortalidade. Gera, portanto, grande impacto econômico quando estes pacientes evoluem com complicações ulcerosas, internamentos freqüentes e, finalmente, amputações. No diabetes, o comprometimento de fatores metabólicos, vasculares e, talvez, hormonais desencadeia um desequilíbrio no mecanismo de dano e reparo das fibras nervosas. Isso ocorre, preferencialmente, nas fibras sensitivas distais e fibras autonômicas, levando a uma progressiva perda da função sensitiva e surgimento das manifestações da polineuropatia diabética. O conhecimento da fisiopatogenia da ND tem se mostrado cada vez mais relevante na busca de terapias realmente eficazes. O manejo da ND e a prevenção de complicações com os pés englobam uma grande variedade de opções terapêuticas. O tratamento deve ser individualizado de acordo com as manifestações de cada paciente atentando sempre para os efeitos colaterais das medicações utilizadas. As novas drogas, ainda em estudo, visam a atingir diferentes mecanismos que culminam na perda sensitiva periférica bem como nos mecanismos de dor associados a ND. O tratamento efetivo será aquele capaz de reduzir o impacto na qualidade de vida desses pacientes. Percebe-se que a prevenção da evolução da ND continua sendo a etapa mais eficaz no contexto avaliado. O controle glicêmico rigoroso, com manutenção dos valores da hemoglobina glicosilada abaixo de 6.5 % em pacientes diabéticos tipo 1 e 2, é realmente determinante na evolução da ND. Pacientes devem ser educados com medidas preventivas no cuidados com os pés visando assim, amenizar as complicações da ND e reduzir os índices de amputações relacionados a esta patologia.

Referências

1. A.I.VINIK, ANAHIT MEHRABYAN. Diabetic Neuropathies. **Med Clin N Am** 2004, 88: 947-999
2. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes-2006. **Diabetes Care** 2006, Vol 29, supplement 1
3. A.I.VINIK. Manangement of Neuropathy and Foot Problems in Diabetic Patients. **MDConsult** 2003 Acessado em maio de 2006
4. JERRY R. MENDEL, ZARIF SAHENK. Painful Sensory Neuropathy. **The New England Journal of Medicine** 2003; 348: 1243-1254
5. KATHELEEN.M.FOLEY. Opioids and Chronic Neuropathic Pain. **The New England Journal of Medicine** 2003; 348: 1279-1280
6. A.I.VINIK. Use of Antiepileptic Drugs in the Treatment of Chronic Painful Diabetic Neuropathy. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. 2005, Vol 90, number 8
7. EVA L. FELDMAN. Classification of Diabetic Neuropathy. **Up to Date** the literature review from Setember 2003 to April 2006
8. LAURIE BARCLAY, DÉsirÉE LIE. American Diabetes Association Reviews Diabetic Neuropathies, **Medscape** from March 31,2005 to March 31, 2006. Acessado em maio 2006
9. EVA L. FELDMAN, GINA LEINNINGER. Pathogenesis and Prevention of Diabetic Polyneuropathy. **Up to Date** the literature review from Setember 2003 to April 2006
10. EVA L. FELDMAN, DAVID K MCCULLOCH. Treatment of Diabetic Neuropathy. **Up to Date** the literature review from October 2005 to April 2006
11. EVA L. FELDMAN. Clinical Manifestations and Diagnosis of Diabetic Polyneuropathy. **Up to Date** the literature review from January 2006 to April 2006
12. ANN M. ARING, DAVID E. JONES, JAMES M. FALKO. Evaluation and Prevention of Diabetic Neuropathy. **American Family Phisician** 2005, vol 71, number 11: 2123-2127
13. MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY. Neuropathic Diabetic Foot Ulcers. **The New England Journal Medicine** 2004; 351:48-54
14. HOWARD M. LANDO Case Study: A 68-Year-Old Man With Diabetes and Peripheral Neuropathy **Medscape** 1999 Acessado em julho 2006
15. RAYAZ A. MALIK. Current and Future Strategies for the Management of Diabetic Neuropaty. **Treat Endocrinology** 2003; 2(6): 389-400
16. JEREMIAH JOHN DUBY et al. Diabetic Neuropathy: An Intensive Review. **American Society of Health-System Pharmacists** 2004; 61(2): 160-176
17. HEITZER T, FINCKH B, ALBERS S, et al. Beneficial effects of alpha-lipolic acid and ascorbid acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. **Free Radic Biol Med**, 2001;31: 53-61
18. ZIEGLER D, HANEFELD M, RUHNAU KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipolic acid: a 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). **Alpha Lipolic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetologia** 1995;38: 1425-33
19. ZIEGLER D, HANEFELD M, RUHNAU KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the anti-oxidant alpha-lipolic acid: a 7-month multicentre randomized controlled trial (ALADIN III Study). **ALADIN III Study Group. Diabetes Care** 1999; 22: 1296-301
20. SINDRUP SH, GRAM IF, BROSEN K et al. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. **Pain**. 1990; 42:135-44.
21. CAMERON NE, COTTER MA. Effects of protein kinase C beta inhibition on neurovascular dysfunction in diabetes rats: interaction with oxidative stress and essential fatty acid dysmetabolism. **Diabetes Metab Res Rev** 2002; 18: 315-23

Recebido em 05-07-2006

Revisado em 17-07-2006

Aceito em 25-07-2006

RELATO DE CASO

RETINOPATIA DIABÉTICA

A PREVENÇÃO AINDA É O MELHOR TRATAMENTO

NAOYE SHIOKAWA¹
CÁSSIA SAITO¹
ANDRE MÓZENA²

Descritores: Retinopatia Diabética, Fotocoagulação, Edema Macular
Key words: Diabetic Retinopathy, Photocoagulation, Macular Edema

Resumo

Os autores descrevem o caso de um paciente que foi submetido a tratamento devido a maculopatia diabética por meio de cirurgia (vitrectomia) e injeção intravítrea de acetato de triamcinolona. **Endocrinol diabetes clín exp 2006;4: 578-581.**

Abstract

The authors describe a patient who was submitted to treatment due diabetic maculopathy through surgery (vitrectomy) and intravitreal acetate injection of triamcinolone. **Endocrinol diabetes clín exp 2006;4: 578-581.**

INTRODUÇÃO

O diabetes melito é uma doença plurimetabólica multissistêmica de grande prevalência na população mundial. Estima-se que a prevalência brasileira esteja por volta dos 7%, com aumento progressivo desse percentual nas últimas décadas por fatores genéticos, ambientais, além de mudanças dos métodos diagnósticos^{1,2}.

Uma das maiores causas de cegueira no mundo, entre indivíduos de 20 a 55 anos de idade, é a retinopatia diabética. Seu aparecimento está relacionado principalmente com o tempo de doença¹. Portanto, sua prevalência também aumentou, visto que a expectativa de vida da população elevou-se. Outros fatores relacionados incluem: mau controle metabólico, gravidez, nefropatia, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, hiperlipidemia e obesidade².

Até há pouco tempo, o exame clínico acompanhado da angiografia fluoresceínica eram os únicos recursos de diagnóstico e controle. A angiografia baseia-se na injeção do contraste fluoresceína sódica em veia da fossa antecubital, por exemplo, e visualização da vascularização e de outras alterações teciduais da retina^{2,11}. Grande revolução ocorreu com o surgimento de um novo exame de altíssima tecnologia, a tomografia de coerência óptica ou OCT. Esse aparelho é capaz de produzir, de forma não-invasiva, imagens através de cortes seccionais da retina *in vivo*, podendo-se visualizar com uma precisão de 10 µm todas as dez camadas retinianas^{1,2,8}. Portanto, enquanto a angiografia documenta a retina frontalmente, a OCT a faz transversalmente. Desta forma, temos hoje condições de avaliar a retina tridimensionalmente. A OCT tem se mostrado imprescindível no diagnóstico e acompanhamento de muitas doenças vítreo-retinianas^{8,11}.

Outro marco na oftalmologia moderna foi o aparecimento das drogas antiangiogênicas e antiinflamatórias de uso intravítreo, tais como o bevacizumab^{3,9} e o acetato de triamcinolona^{8,18}. Essa nova safra de drogas trouxe ânimo renovado no tratamento das complicações oftalmológicas de nossos pacientes diabéticos.

Os autores descrevem o caso de um paciente que foi submetido a tratamento devido a maculopatia diabética por meio de cirurgia (vitrectomia) e injeção intravítrea de acetato de triamcinolona.

RELATO DE CASO

C.A., masculino, 53 anos, caucasiano, natural e procedente de Curitiba. Encaminhado ao nosso serviço no ano de 2001 por quadro de retinopatia diabética proliferativa. Submetido a panfotocoagulação de retina tipo *full scatter* e tipo grade macular (*grid* macular) com laser verde (figura 1 e 2). Após o referido tratamento, a acuidade visual diminuiu de 20/30 para 20/80, justificado, através da angiografia, por um acentuado edema macular cistóide. Foi, então, submetido à vitrectomia via *pars plana* com liberação da membrana hialóideia posterior. Dois meses após nova angiografia, demonstrou resolução do edema (figura 3 e 4) e retorno da acuidade visual para 20/30. Após perda de seguimento de 5 anos, o paciente foi novamente avaliado em janeiro de 2006 com queixa de queda visual (20/60) e história recente de facectomia (extração da catarata) de olho direito. Angiografia e OCT foram essenciais no diagnóstico de reaparecimento do edema macular cistóide (figura 5,6 e 7), complicação não incomum em pacientes diabéticos pós-facectomia^{1,2,26}. Diante disso, o paciente foi submetido à injeção intraocular de acetato de triamcinolona na dose de 4mg/0,1mL^{8,20,21}. Foi seguido com OCT de controle, havendo melhora progressiva da espessura macular, acompanhada de melhora visual. O paciente apresenta hoje uma acuidade visual final e corrigida de 20/25, com uma boa aparência angiográfica e tomográfica (figuras 8,9 e 10).

DISCUSSÃO

A história natural da retinopatia diabética cursa com maculopatia e proliferações neovasculares periféricas. Enquanto a primeira causa diminuição visual central (leitura), a segunda é mais séria, podendo evoluir para hemorragia vítrea e descolamento tracional de retina. A evolução deste quadro é dependente do controle clínico sistêmico do paciente^{1,2}.

A retinopatia diabética é inicialmente uma microangiopatia com alteração da parede capilar, aumentando a permeabilidade e induzindo a transudação e conseqüente edema retiniano. A evolução do quadro faz com que a isquemia resultante⁷ induza a liberação de fatores de crescimento vascular, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). No campo da oftalmologia existem vários estudos em andamento no intuito de produzir drogas que consigam inibir a ação do VEGF, grande responsável pelos processos neovasculares^{4,5,17}.

O tratamento do paciente diabético é feito de forma multidisciplinar. Deve ser avaliado, periodicamente, por uma equipe composta por endocrinologistas, nefrologistas, cardiologistas, nutricionistas, psicólogos e oftalmologistas.

Basicamente, o quadro de retinopatia diabética não-proliferativa deve ser rotineiramente acompanhado, na tentativa de prolongar por mais tempo a visão útil do paciente. Esse quadro não-proliferativo pode evoluir para um quadro proliferativo (formação de neovasos) na dependência de vários fatores^{1,2}. Dentre eles, os mais importantes são o

¹Retina e Vítreo Consultoria – Curitiba - Pr

²Serviço de Oftalmologia do Hospital Angelina Caron

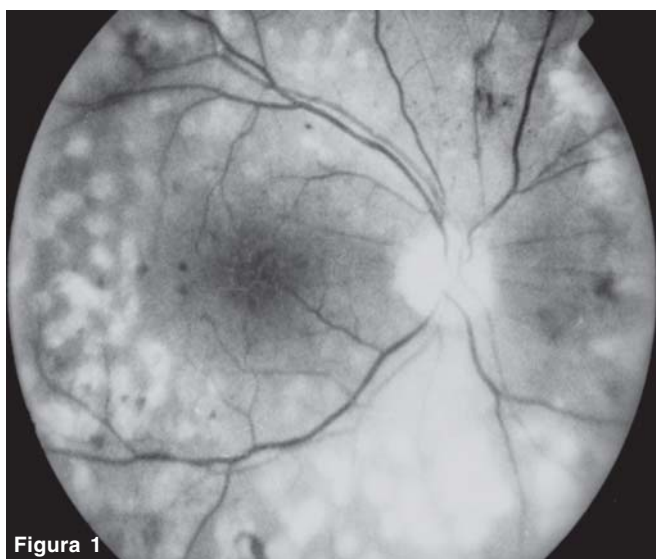
E-mail: cassiasaito@uol.com.br

tempo de doença, os fatores ambientais e a predisposição genética do diabético^{1,2,10}. A maculopatia diabética é, atualmente, tratada através de fotocoagulação¹¹ em *grid* - pequenos e múltiplos disparos de laser verde ao redor da fóvea, associado ao acetato de triamcinolona intra-ocular^{18,19-23} e vitrectomia^{14,15,16}. Na fase proliferativa, o paciente deverá ser tratado prontamente através de laser pela técnica de panfotocoagulação^{10,24} em sessões quinzenais, completando-a em, no máximo, 30 a 60 dias. A persistência dos neovasos leva à hemorragia vítrea que, por sua vez, leva à proliferação fibro-vascular e descolamento de retina. Para abortar esse processo, sugere-se a vitrectomia ainda na fase de hemorragia vítrea (vitrectomia precoce)¹³. Atualmente, outra forma bastante promissora de tratamento implica no uso de agentes anti-VEGF, como o Bevacizumab^{6,12}.

Ilustrativamente, o nosso paciente apresentava um quadro de retinopatia diabética proliferativa com acuidade visual relativamente boa. No entanto, houve piora da acuidade visual após a panfotocoagulação²⁶. Essa piora já foi

relatada em estudos anteriores^{25,26,28} e ocorre por indução de reação inflamatória causada pelo laser^{20,21,22,26}. Submetido a vitrectomia com remoção da membrana hialóideia posterior, houve resolução do edema com consequente melhora visual. Quatro anos após, houve recidiva do edema macular cistóide após a realização de fascectomia. Este fato pode ser explicado pela liberação de prostaglandinas e/ou outros agentes flogísticos^{19,26,27}. Como tratamento da recidiva do edema macular, optou-se por injeção intravítrea de 4mg de triamcinolona. O excelente resultado anatômico pode ser mostrado pelas figuras 8, 9 e 10. Em sua última visita, apresentou acuidade visual muito próxima do normal (20/25).

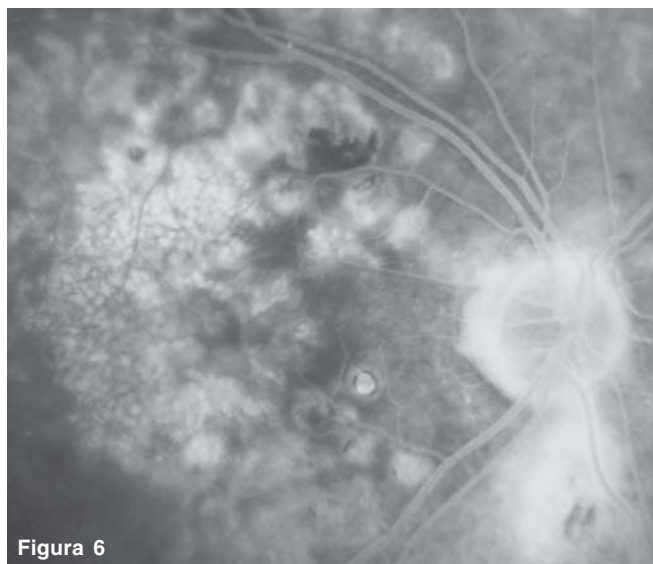
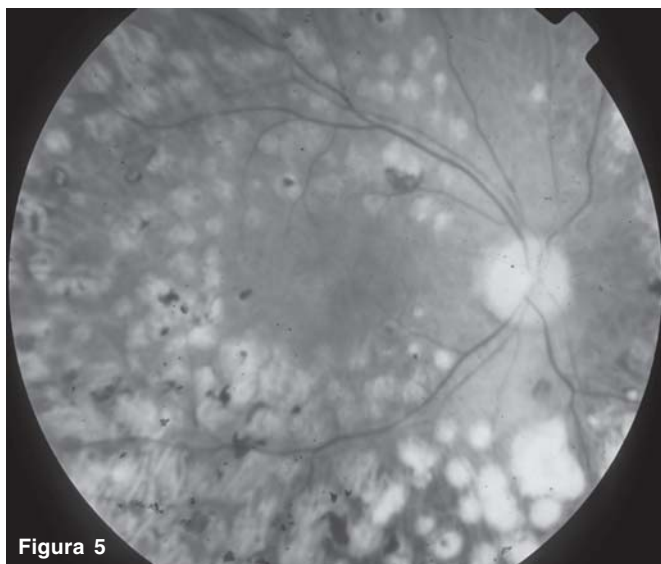
O aparecimento dessas novas formas terapêuticas tem-nos deixado muito esperançosos no manejo do paciente diabético. Cada vez mais estamos conseguindo diagnosticar precocemente a retinopatia diabética, tornando possível o tratamento adequado na hora certa e proporcionando-lhes visão útil por toda a vida.



Figuras 1 e 2 – Panfotocoagulação e *grid* macular de olho direito do paciente. Fig. 1: fotografia de controle com filtro *red-free* demonstrando as marcas de laser (marcas brancas) e as hemorragias intra-retinianas (pontos escuros). Fig. 2: fase final da angiografia fluoresceínica demonstrando o edema macular cistóide pronunciado.



Figuras 3 e 4 – Olho direito após vitrectomia via *pars plana*. Fig. 3: fotografia de controle após vitrectomia e retirada da membrana hialóideia posterior. Fig. 4: fase final da angiografia demonstrando ausência de edema macular



Figuras 5 e 6 – Reaparecimento do edema macular cistóide em olho direito após cirurgia de catarata. Fig.5: foto controle. Fig.6: angiografia mostrando, em detalhe, importante edema macular cistóide.

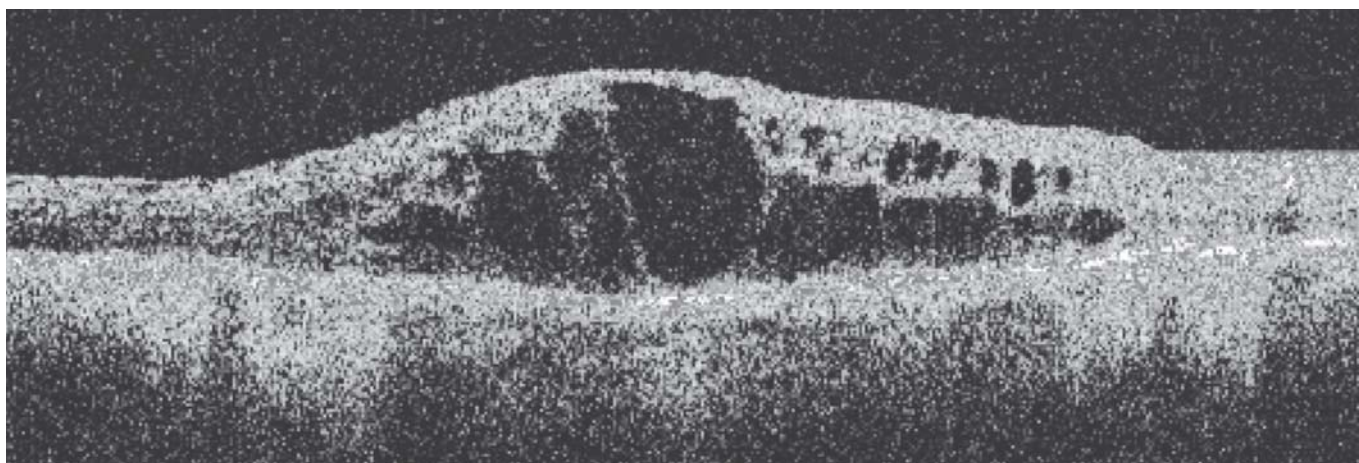
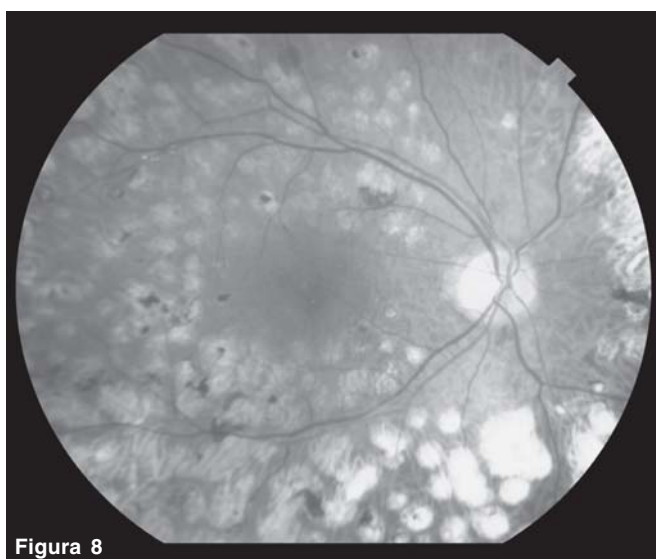


Figura 7 – Imagem de OCT do olho direito mostrando elevação pronunciada da fóvea às custas de edema macular cistóide.



Figuras 8 e 9 – Olho direito após injeção intravítrea de acetato de triamcinolona. Fig. 8: fotografia de controle mostrando uma aparência normal. Fig 9: angiografia demonstrando ausência de vazamento macular.

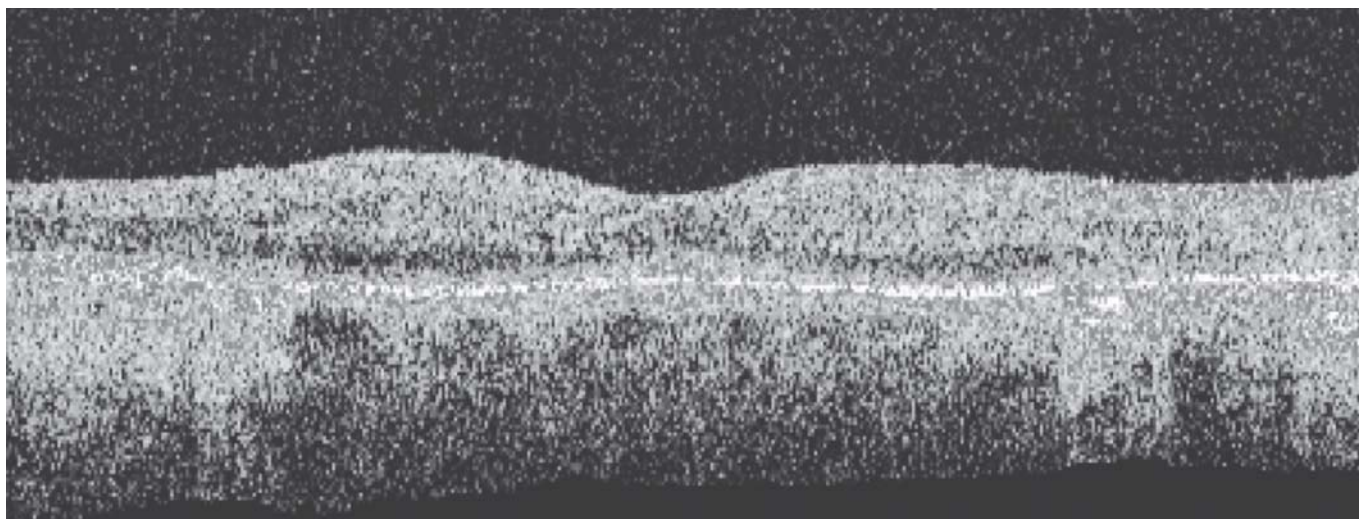


Figura 10 – Imagem de OCT demonstrando ausência de lesões cistóides intra-retinianas e anatomia macular normal, inclusive a típica depressão foveal.

Referências

1. KLEIN, R, ALLEN, C *et al.* Incidence of retinopathy and associated risk factor from time of diagnose of insulin-dependent diabetes. **Arch Ophthalmol.** 1997;115:351-56
2. EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP – ETDRS report number 7. Early treatment diabetic retinopathy study design and baseline patient characteristics. **Ophthalmology** 1991;98:741-56.
3. BAKRI, SJ, DONALDSON, MJ, LINK, TP. Rapid regression of disc neovascularization in a patient with proliferative diabetic retinopathy following adjunctive intravitreal bevacizumab. **Eye.** 2006 May 5.
4. AIELLO, LP, AVERY, RL, ARRIGG, PG *et al.* Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. **N Engl J Med** 1994;331:1480–1487.
5. ADAMIS, AP, MILLER, JW, BERNAL, MT *et al.* Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. **Am J Ophthalmol** 1994; 118:445– 450.
6. ADAMIS, AP, SHIMA, DT, TOLENTINO, MJ *et al.* Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia associated iris neovascularization in a nonhuman primate. **Arch Ophthalmol** 1996;114:66 –71.
7. SHONAT, RD. Oxygen delivery to the retina and related visual pathology: Brief Review. **Adv Exp Med Biol** 2003;510:249–254.
8. HEE, MR, IZATT, JA, SWANSON, JA, HUANG, D, SCHUMAN, JS, LIN, CP, *et al.* Optical coherence tomography of the human retina. **Arch Ophthalmol.** 1995;113(3):325-32.
9. SPAIDE, RF, FISHER, YL. Intravitreal bevacizumab (avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. **Retina** 2006;26:275–278
10. FERRIS, F. Early photocoagulation in patients with either type 1 or tipo 2 diabetes. **Trans Am Ophthalmol Soc** 1996;94:505-37.
11. EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP – ETDRS report number 1. Photocoagulation for diabetic macular edema. **Arch Ophthalmol** 1985;103:1796-1806.
12. AIELLO, LP, PIERCE, EA, FOLEY, ED, TAKAGI, H, CHEN, H, FERRARA, N *et al.* Suppression of retinal vascularization in vivo by inhibition of VEGF using soluble VEGF-receptor dimeric proteins. **Proc Nat Acad Sci USA** 1995;92:10457-61.
13. DIABETIC RETINOPATHY VITRECTOMY STUDY RESEARCH GROUP – DRVS report number 5. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy: four years results of a randomized trial. **Arch Ophthalmol** 1990;108:958-64.
14. LEWIS, H, ABRAMS, GW, BLUMENKRANZ, MS, AND CAMPO, RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. **Ophthalmology** 1992;99:753-59.
15. TACHI, N, OGINO, N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. **Am J Ophthalmol** 1996;122:258-60.
16. SATO, Y, LEE, Z, SHIMADA, H: [Vitrectomy for diabetic cystoid macular edema]. **Nippon Ganka Gakkai Zasshi** 2001;105:251-56.
17. OSBORNE, NN, CASSON RJ, WOOD JP, et al: Retinal ischemia: mechanisms of damage and potential therapeutic strategies. **Prog Retin Eye Res** 2004;23:91-147.
18. JONAS, JB: Intravitreal triamcinolone acetate for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. **Acta Ophthalmol Scand** 2005;83:645-63.
19. JONAS, JB, SÖFKE, A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. **Am J Ophthalmol** 2001;132:425–7.
20. MARTIDIS, A, DUKER, JS, GREENBERG, PB *et al.* Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. **Ophthalmology** 2002;109:920 –7.
21. JONAS, JB, KREISSIG, I, SÖFKE, A, Degenring, RF. Intravitreal injection of triamcinolone acetate for diabetic macular edema. **Arch Ophthalmol** 2003;121:57– 61.
22. MASSIN, P, AUDREN, F, HAOUCHINE, B, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. **Ophthalmology** 2004;111:218 –24.
23. SUTTER, FK, SIMPSON, JM, GILLIES, MC. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment: three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. **Ophthalmology** 2004;111:2044–9.
24. GROUP TDRSR: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of diabetic retinopathy study (DRS) findings, DRS report number 8. **Ophthalmology** 1981;88:583-600.
25. EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP – ETDRS report number 3. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment for diabetic retinopathy **Ophthalmology** 1987;27:254-64.
26. MCDONALD, H, SHATZ, H. Macular edema following panretinal photocoagulation. **Retina** 1985;5:5-10.
27. MCDONALD, H, SHATZ, H. Visual loss following panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. **Ophthalmology** 1985;92:288-93.
28. MEYERS, S. Macular edema after scatter laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. **Am J Ophthalmol** 1980;90:210-16.

Recebido em 02-08-2006

Aceito em 15-08-2006

ARTIGO ORIGINAL

EFICÁCIA DA PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA PARA DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREÓIDE

LUIZ MARTINS COLLAÇO¹
CAROLINE MARIA RISTOW²
CRISTIANE DE OLIVEIRA HENRIQUES²
DIRLENE TAYSA BERRI²
FABÍOLA MICHELIN MACHADO²
GUILHERME GUBERT MULLER²

Descritores: Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF), Carcinoma Papilífero de Tireóide, Citologia.

Key-words: Fine Needle Aspiration (FNA), Papillary Thyroid Neoplasm, Citology.

Resumo

Entre as neoplasias de tireóide, a mais comum é a do tipo histológico papilífero, correspondendo 74-80% dos casos, patologia de excelente prognóstico se realizado diagnóstico precoce e ressecção cirúrgica. A frequência desta doença vem aumentando e para determinar seu diagnóstico a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) vem sendo utilizada. O objetivo deste estudo foi determinar a eficácia, sensibilidade e acurácia desse método no diagnóstico de carcinoma papilífero de tireóide. Foram analisadas as punções aspirativas com posterior correlação histológica coletadas na Santa Casa de Curitiba (PR), entre 1997 e 2002. Das 113 punções com correlação histopatológica, 52 foram excluídas por apresentarem ao laudo "lesão folicular", uma vez que esse padrão citológico é principalmente relacionado a outras entidades. Entretanto, foram consideradas aquelas conclusivas para lesão folicular sugestiva de variante folicular de carcinoma papilífero. Entre as 61 punções restantes, 32 tiveram diagnóstico positivo para a neoplasia estudada. Foram observados: um caso falso-positivo para a neoplasia, cujo diagnóstico definitivo pela histopatologia foi tireoidite de Hashimoto, e um falso-negativo, cujo laudo acusou bócio colóide. Para o perfil epidemiológico, a neoplasia foi mais frequente entre mulheres (90,6%) com idade média de 42 anos. Os resultados encontrados revelaram que a PAAF é um bom método para indicar a ressecção cirúrgica, se positiva para carcinoma papilífero de tireóide apresentou sensibilidade de 96,87%, eficácia de 96,55% e acurácia de 96,72% em nosso estudo. **Endocrinol diabetes clín exp 2006;4: 582-584.**

Abstract

The aim of this study was to determine the efficacy, sensibility and accuracy of the fine needle aspiration (FNA) for papillary thyroid neoplasm diagnosis, once this cancer is the most frequently found in this gland (74-80%) and has excellent prognostic if made early diagnosis and surgical resection. Were analyzed FNA with histological correlation, collected in a Santa Casa Curitiba (PR), between 1997 and 2002. From the 113 FNA, 52 were excluded by presenting the finding "follicular injury", once this cytological standard occurs mainly for others entities. However, were considered those conclusive to follicular injury consistent with follicular variant of papillary neoplasm. Between the 61 remaining, 32 FNA had presented positive diagnosis for the studied cancer. Were observed: one false-positive, whose its diagnosis by histopathology was Hashimoto's thyroiditis; and one false-negative, whose its diagnosis was colloid goiter. The neoplasm was more frequent between women (90,6%) and the middle age found was 42 years. Results found demonstrated that FNA

is a good method to indicate surgical resection, if positive for papillary thyroid neoplasm, with a sensibility of 96,87%, efficacy of 96,55% and accuracy of 96,72%. **Endocrinol diabetes clín exp 2006;4: 582- 584.**

INTRODUÇÃO

A neoplasia de tireóide representa aproximadamente 1% de todos os casos novos de neoplasias relatadas nos Estados Unidos e 92% de todas as neoplasias endócrinas¹. Entre os cânceres de tireóide, o mais comum é do tipo histológico papilífero, correspondendo a aproximadamente 74-80% dos casos. Sabe-se que a frequência deste vem aumentando com as melhorias das técnicas diagnósticas e campanhas informativas sobre a doença².

Para elucidação diagnóstica há diversos recursos sendo utilizados, uma vez que a palpação da tireóide é pouco sensível para o diagnóstico de nódulos, geralmente identificando lesões maiores que 1cm, com dificuldade para distinguir nódulos benignos e malignos³. O exame ecográfico vem sendo muito empregado para diagnóstico de nódulos tireoidianos benignos, malignos e de metástases cervicais. No entanto, seus achados são inespecíficos para caracterização do nódulo quanto à sua natureza. Por essa razão, quase todos os nódulos são investigados através da punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Esse dispositivo empregado mais frequentemente a partir da década de 60, têm se mostrado excelente para diagnóstico de carcinoma papilífero⁴.

A PAAF também está se tornando ferramenta importante devido seu baixo custo, por não necessitar anestesia e pela sua efetividade no diagnóstico de massas tumorais. São descritas poucas complicações, além de não produzir cicatrizes e poder ser repetida caso necessário ampliar amostragem para estudos complementares⁵.

Uma vez firmado o diagnóstico do carcinoma papilífero, não há consenso quanto a realização de tireoidectomia total. Alguns profissionais julgam este tratamento muito radical, preferindo condutas mais conservadoras. No entanto há estudos que revelam menores taxas de recorrência e aumento de sobrevida nos pacientes submetidos a tireoidectomia total².

Sabe-se que o carcinoma papilífero é curável e o prognóstico destes pacientes é favorável com a excisão cirúrgica. A PAAF, portanto, é importante não só por sua alta eficácia e sensibilidade, mas também porque, ao predizer a necessidade de cirurgia ou não, evita que sejam feitas intervenções cirúrgicas desnecessárias⁴.

A presente casuística procura demonstrar o desempenho da PAAF em nódulos tireoidianos para o diagnóstico de carcinoma papilífero.

MÉTODOS

Os dados foram obtidos a partir dos arquivos da Santa

¹Disciplina de Anatomia Patológica da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR)

²Graduação da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR)

E-mail: carol_ristow@yahoo.com.br

Casa de Curitiba, Paraná, num período de quatro anos, de 1997 a 2002. Foram analisadas de forma retrospectiva aquelas punções aspirativas por agulha fina guiadas por ultrassonografia, aplicadas em lesões palpáveis e impalpáveis de tireóide e que tiveram correlação histopatológica, através da ressecção cirúrgica. Os critérios para indicação cirúrgica foram: exame citopatológico com resultado maligno ou suspeito, nódulos volumosos e clínica sugestiva de malignidade, como rápido crescimento do nódulo, consistência firme, aderência a estruturas adjacentes, rouquidão, sinais compressivos, paralisia de corda vocal, evidência de linfonodomegalias.

As punções aspirativas foram realizadas em nível ambulatorial, conforme técnica descrita por Solomon⁶, na qual o paciente é colocado em posição supina com um pequeno travesseiro sob os ombros para hiperestender o pescoço. Essa técnica não utiliza anestésico local e indica anti-sepsia com álcool a 70%. A aspiração é realizada com seringa de 10ml, acoplada a um suporte tipo pistola, e agulha fina 13x4,5 (26G½). À punção, aplica-se sucção ao ser atingida a lesão. No momento em que há material na base da agulha, a sucção é desfeita, e a agulha retirada. Em seguida, o material é distribuído nas lâminas. Nos pacientes avaliados a punção foi realizada em pelo menos três locais diferentes de cada nódulo encontrado. Foram, em média, confeccionados 6 preparados, secos ao ar e, posteriormente, corados pelo método de May-Grunwald-Giemsa e analisados por um único patologista. Os cortes histológicos, provenientes das peças cirúrgicas, foram corados por hematoxilina-eosina e analisados por três diferentes patologistas.

Os resultados citopatológicos foram divididos em três grupos: a) negativo para carcinoma papilífero, b) positivo para carcinoma papilífero, c) indeterminado ou suspeito. O laudo era incluído no terceiro grupo quando se observava lesão folicular, uma vez que este corresponde a um resultado inespecífico que pode ocorrer nas seguintes situações: adenoma ou carcinoma folicular, variantes foliculares do carcinoma papilífero ou lesões hiperplásicas. As amostras incluídas foram aquelas que tiveram correlação histopatológica e as excluídas aquelas que obtiveram resultado citopatológico indeterminado ou suspeito.

Os cálculos de sensibilidade, acurácia e eficiência foram determinados conforme a teoria de probabilidade aplicada a testes diagnósticos, utilizando-se como padrão-ouro o exame histopatológico⁷. A média de idade e a prevalência de sexo, buscando estabelecer um perfil epidemiológico, foram calculadas através de média aritmética e porcentagem, respectivamente.

RESULTADOS

Dentre as 400 PAAF de tireóide realizadas no período assinalado, 113 tiveram correlação histológica. Destas, cinquenta e duas tiveram diagnóstico citopatológico variável, não sendo carcinoma papilífero (lesão folicular), sendo excluídas da amostragem. Assim, a amostra analisada foi de 61 correlações cito-histopatológicas (figura 1).

A média de idade encontrada na amostra foi 44 anos, em um intervalo de 11 a 83 anos. As punções predominaram no sexo feminino, numa proporção de aproximadamente 9 mulheres para 1 homem.

Das 61 PAAF de tireóide analisadas, 32 tiveram diagnóstico de carcinoma papilífero e, destas, apenas uma não teve correlação histopatológica positiva (falso-positivo), tendo como diagnóstico definitivo o de tireoidite de Hashimoto. Das 29 PAAF negativas, somente uma teve diagnóstico histopatológico de carcinoma papilífero (falso-negativo), com correspondência citopatológica de bócio colóide. Dessa forma, obteve-se uma porcentagem de 1,64% de falso-negativos e 1,64% de falso-positivos.

Nos pacientes com diagnóstico definitivo de carcinoma papilífero (n=32) a média de idade encontrada foi 42 anos no mesmo intervalo da amostra analisada. O sexo predominante foi o feminino (90,6%).

A partir dos cálculos realizados, o uso da PAAF no diagnóstico de carcinoma papilífero de tireóide obteve neste estudo sensibilidade de 96,87%, eficiência de 96,55% e acurácia de 96,72%.

DISCUSSÃO

Antes da década de 60, os nódulos tireoidianos geralmente eram acompanhados com cintilografia e retirados cirurgicamente, conforme o risco de malignidade e o estudo posterior histopatológico das peças demonstravam que na grande maioria das vezes o ato cirúrgico era desnecessário⁸.

A PAAF passou a ser realizada mais freqüentemente a fim de definir, com maior segurança a indicação cirúrgica desses nódulos tireoidianos. Hoje, a punção aspirativa por agulha fina nesses nódulos é considerada exame de alta sensibilidade, com número de falso-negativos em torno de 2% e falso-positivos em torno de 1%, considerando todos os tipos de lesões que possam ser encontradas⁸. Assim, é o método diagnóstico inicial para doença nodular de tireóide, com grande aceitação pela facilidade de execução e melhor relação custo-benefício para o diagnóstico e seleção de pacientes para cirurgia^{9,10,12}. Na presença de diagnóstico negativo para neoplasia, a PAAF permite observar o paciente clinicamente, reduzindo a necessidade de cirurgia em mais de 50% dos casos, sendo a prevalência de carcinoma detectado por PAAF, em nódulo de tireóide, de aproximadamente 4%^{13,14}.

Os dados obtidos nesse trabalho foram semelhantes aos encontrados na literatura. Nos trabalhos de Murussi et al. e Torres et al. a média das idades dos pacientes que se submeteram a PAAF de tireóide foi de 50 e 40 anos respectivamente, sendo que o presente estudo obteve uma média de 44 anos^{7,15}. A proporção de pacientes femininos sobre masculinos (9:1) também foi equivalente à literatura. O estudo de Murussi et al. encontrou que a cada 12 mulheres um homem era submetido a PAAF. Outro estudo observou relação de 11:1^{7,15}.

Em nosso estudo a prevalência de diagnóstico de carcinoma papilífero foi maior em mulheres. Os dados disponíveis revelam que a presença nódulo do sexo masculino confere duas a três vezes maior risco de malignidade em relação ao sexo feminino, coincidindo com a estatística do trabalho, onde 50% dos pacientes do sexo masculino submetidos à punção tiveram resultado positivo para carcinoma papilífero^{10,16,17}.

A maioria dos estudos revela que o carcinoma papilífero é o mais comum^{16,18,19,20,21}. Em regiões com carência de iodo há aumento da prevalência de outros carcinomas, como o folicular e o anaplásico²². A probabilidade de um nódulo ser maligno, quando o resultado da PAAF é insatisfatório é de 10%¹⁸; esse resultado insatisfatório ou falso negativo, em um paciente com carcinoma, pode atrasar em até 28 meses a cirurgia e mudar o prognóstico da doença⁷. Os índices de falso-positivos são pouco mais comuns e têm diagnóstico prejudicado pela presença de tireoidite de Hashimoto, pelas células de Hürtle^{6,10,23}. Na literatura o índice de falso positivo considerando todos os resultados da PAAF é de 7 a 12% podendo chegar a 20%^{15,19}. Quando casos suspeitos são incluídos nos casos positivos, aumenta a chance de falso resultado. No presente estudo, excluindo-se as lesões foliculares, obteve-se uma porcentagem de 1,64% de falso-negativos e 1,64% de falso-positivos, sendo o falso-positivo encontrado teve diagnóstico definitivo à histopatologia de tireoidite de Hashimoto. Esta é freqüentemente associada a carcinoma papilífero, no entanto,

deve-se analisar que ambas são entidades comuns, sendo que a possibilidade de coexistência é mais provável que a relação etiológica^{9,19,24,25}.

Assim como os demais estudos, as taxas de sensibilidade, de eficiência e de acurácia foram altas. No entanto, nenhum dos estudos revisados analisou a eficácia da PAAF especificamente para o diagnóstico de carcinoma papilífero de tireóide. Um estudo analisou uma amostragem de 754 PAAFs, comparando os resultados dessas com o diagnóstico anátomo-patológico, quando indicada a cirurgia¹⁵. No total de 93 pacientes submetidos à cirurgia, foram detectados 19 casos de carcinoma papilífero, o mais prevalente dos carcinomas no estudo, correspondendo a 65,6% deles. Nesse trabalho foi encontrado acurácia de 86%, sensibilidade de 92%, especificidade de 80%, valor preditivo negativo (VPN) 92,3%, valor preditivo positivo (VPP) 79,5%¹⁵. A sensibilidade de 92% e a especificidade de 80% estão também de acordo com dados revisados por Gharib e Goellner, cuja sensibilidade varia de 65 a 98% e especificidade varia de 72 a 100% e acurácia em torno de 95%²⁶. Outro relato calculou esses valores e encontrou para o exame citológico, também considerando todos os resultados, uma sensibilidade de 81,2%, especificidade de 69,2%, acurácia de 72,7%, VPP de 52,0% e VPN de 90,0%⁷. Esses autores consideraram que a PAAF apresentou alta sensibilidade para neoplasia maligna e, portanto, os pacientes com esse diagnóstico devem ser submetidos à ressecção cirúrgica.

CONCLUSÃO

Esse estudo demonstrou que a PAAF como fator diagnóstico de carcinoma papilífero de tireóide apresenta eficiência, sensibilidade e acurácia altas e assim, pacientes com esse diagnóstico devem ser submetidos à ressecção cirúrgica. No entanto, sabe-se que sua associação à história clínica, exame físico e exame ultrasonográficos contribuem para um diagnóstico ainda mais preciso de nódulos tireoidianos, quanto ao comportamento maligno.

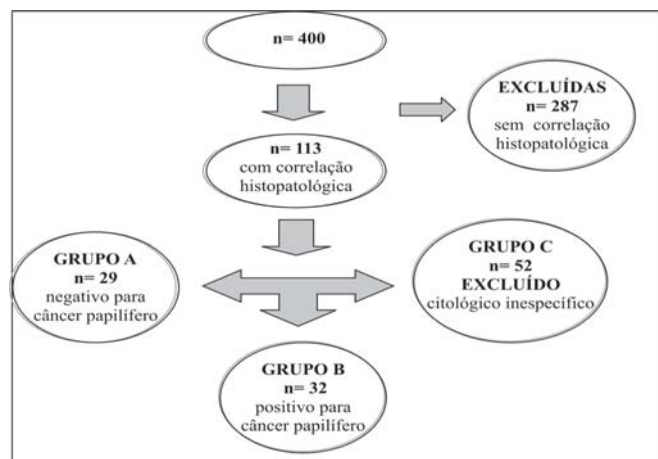


Figura 1 - Organograma amostral. Das 113 punções aspirativas com correlação histopatológica, apenas 61 foram incluídas no estudo.

Referências

- KELLEY DJ, KIM M. Thyroid Evaluation of Solitary Thyroid Nodule. *eMedicine Clinical Knowledge Base* [serial on line], Mar 2003. Avaliado em: <http://www.emedicine.com>.
- SANTACROCE L, GAGLIARDI S, LOSACCO T, KENNEDY A. Thyroid Papillary Carcinoma. *eMedicine Clinical Knowledge Base* [serial on line], Jul 2005. Avaliado em: <http://www.emedicine.com>.
- SUPIT E, PEIRIS AN. Cost-effective management of thyroid nodules and nodular thyroid goiters. *South Med J*. 2002; 95(5):514-9.
- FERRAZ AR, ARAÚJO F^o VJF, GONÇALVES AJ, FAVAAS, LIMA RA. Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Tireóide. Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Projeto Diretrizes, 2001. Avaliado em: <http://www.soccancer.ufc.br/docs/>

- ZIMMER L, JOHNSON J. Fine-Needle Aspiration of Neck Masses. *eMedicine Clinical Knowledge Base* [serial on line], Jul 2005. Avaliado em: URL: <http://www.emedicine.com>.
- SOLOMON D. Fine needle aspiration of the thyroid: an update. *Thyroid Today* 1993; 16(3):1-9.
- TORRES OJM, CALDAS LRA, PALÁCIO RL, AZEVEDO RP, PACHECO JS, LAULETTA NETO J, MACAU RP. Punção aspirativa com agulha fina (PAAF) em nódulo da tireóide: análise de 61 casos. *Rev Bras Canc* 2002; 48(4): 511-515.
- BRITO DH, GRAF H, COLLAÇO LM. Valor da repunção aspirativa na doença nodular benigna de tireóide. *Arq Bras End Metab* 2001; 45 (3): 246-51.
- BURCH HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24 (4): 663-710.
- HAMMING JF, GOSLINGS BM, VAN STEENIS GJ, VAN RAVENSWAAY CLAASEN H, HERMANS J, VAN DE VELDE CJH. The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. *Arch Intern Med* 1990; (150): 113-6.
- HAMBERGER B, GHARIB H, MELTON LJ, GOELLNER JR, ZINSMEISTER AR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med* 1982; (73): 381-4.
- SINGER PA, COOPER DS, DANIELS GH, LADENSON PW, GREENSPAN FS, LEVY EG, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med* 1996; (156): 2165-72.
- HAMBURGER JI. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: use and abuse. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79 (2): 335-9.
- WANG C, CRAPO LM. The epidemiology of Thyroid disease and implications for screening. *End Metab Clin North Am* 1997; 26 (1): 189-218.
- MURUSSI M, PEREIRA CEFN, BRASIL BMAA, TSCHIEDEL B. Punção de Tireóide em Hospital Geral. *Arq Bras End Metab* 2001 Dec; 45 (6): 576-83.
- BELFIORI A, LA ROSA GL, LA PORTA GA, GIUFFRIDA D, MILAZZO G, LUPO L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992; (93): 363-9.
- MAZZAFERRI EL, DE LOS SANTOS ET, RAFAGHA-DEYHANI S. Solitary thyroid nodule: diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1988; (72): 1177-211
- GHARIB H. Management of thyroid nodules: Another look. *Thyroid Today* 1997; (20): 1-11.
- LIVOLSI VA. Cytology and needle biopsy. In: Livolsi VA, editor. *Surgical Pathology of The Thyroid Thyroid*. Philadelphia:W.B. Saunders; 1990:367-84.
- HALL TL, LAYFIELD LJ, PHILIPPE A, ROSENTHAL DL. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer* 1989; (63): 718-25.
- MAZZAFERRI EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328(8): 553-9.
- SCHNEIDER AB, RON E. Carcinoma of follicular epithelium. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner's & Ingbar's The Thyroid. A fundamental and Clinical Text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:875-86.
- KINI SR, SMITH-PURSLOW MJ. Adequacy, reporting system and cytopreparatory technique. In: Kini SR, editor. *Guides to Clinical Aspiration Biopsy of Thyroid*. 2nd ed. New York-Tokyo: Igaku-Shoin; 1996:13-28.
- SCHWARTZ MR, WHEELER TM, RAMZY I. Cytopathology of Endocrine Organs. In: Lechago J, Gould VE, editors. *Blood Blood-worth's Endocrine Pathology*. 3rd ed. Baltimore:Williams & Wilkins; 1997:663-90.
- ROSAI J, CARCANGIU ML, DELELLIS RA. Papillary carcinoma. In: Tumors of The Thyroid Gland Gland. Armed Forces Institute of Pathology: *Washington*; 1990:65-121.
- GHARIB H, GOELLNER JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; (118): 282-9.

Recebido em 22-08-2006

Aceito em 30-08-2006

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

ARTIGO ORIGINAL

COMPROMETIMENTO VALVULAR EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE.

LEONARDO M. SCHMIDT¹
CLAUDINE JULIANA C BURKIEWICZ¹
MARILIA BARRETO SILVA¹
THELMA L SKARE¹
SONIA FERRETO²

Descritores: Artrite Reumatóide, Endocárdio/anormalidades, Ecocardiografia Bidimensional
Key words: Rheumatoid Arthritis, Endocardium/Abnormalities, Bidimensional Echocardiography

Resumo

Justificativa: Embora a pericardite seja a manifestação mais facilmente reconhecida da artrite reumatóide (AR), esta afeta os 3 folhetos do coração.

Objetivo: Estudar o comprometimento valvular na AR tentando correlacioná-lo com variáveis clínicas, auto-anticorpos e índice funcional.

Metodologia: Foram estudados 123 pacientes com AR, assintomáticos do ponto de vista cardiovascular, através de ecocardiografia bidimensional. Pesquisou-se, nestes mesmos pacientes: hábito de fumar, idade, tempo de doença, fator reumatóide, fator antinuclear, anticardiolipinas, presença de nódulos reumatóides e classe funcional.

Resultados: Encontraram-se lesões valvulares em 10 (8.13%) dos pacientes, sendo a válvula aórtica a mais afetada. O aparecimento das lesões valvulares foi mais comum nos pacientes com duração de doença maior do que 15 anos ($p=0.04$). Não se encontrou associação entre tais lesões e sexo, idade do paciente, exposição ao fumo, látex, anticorpos antinucleares, nódulos reumatóides e classe funcional. A prevalência de anticorpos anticardiolipina foi muito baixa (3.7%), não permitindo uma análise adequada deste parâmetro.

Conclusões: Uma pequena porcentagem de pacientes com AR têm envolvimento valvular assintomático que é mais comum em pacientes com AR de longa duração. **Endocrinol diabetes clín exp 2006;4: 585- 587.**

Abstract

Background: Although pericarditis is the cardiac lesion more frequently recognized in rheumatoid arthritis (RA), this disease may affect the 3 cardiac layers.

Objective: To study the valvular lesions in RA trying to perceive some relation with other clinical involvements, auto antibodies and functional class.

Methods: One hundred and twenty three patients with RA without cardiac symptoms were studied through bidimensional echocardiography, with relation to smoking habits, age and disease duration, rheumatoid factor, antinuclear antibody, anticardiolipin antibodies, rheumatoid nodules and functional class.

Results: It was found that 10 patients (or 8.13%) had valvular lesions, being the aortic valve the most commonly affected. The valvular lesions were more common in patients with disease duration longer than 15 years ($p=0.04$). No correlation was found between valvular lesions and sex, age, tobacco exposure, latex, antinuclear antibodies, rheumatoid nodules or functional class. Anticardiolipin antibody's prevalence was very low (3.7%) and didn't allow an adequate

analysis.

Conclusion: A small part of RA patients had asymptomatic valvular lesions which occurred more frequently in patients with long disease duration. **Endocrinol diabetes clín exp 2006;4: 585- 587.**

INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida que compromete articulações causando deformidades¹. A membrana sinovial articular é o principal alvo nesta doença¹. Entretanto, várias manifestações extra-articulares podem ser encontradas, incluindo-se nestas, as cardíacas.

Na AR, o coração pode estar lesado nas suas três camadas¹. A pericardite é o envolvimento cardíaco mais prontamente reconhecido, embora dano miocárdico, vasculite coronariana, disfunção diastólica, doença arteriosclerótica e lesões valvulares também sejam encontrados².

A frequência de lesões valvulares na AR é descrita na literatura de maneira extremamente variável, indo de 3³ até 70%⁴, variabilidade esta que parece depender das populações estudadas e dos métodos usados na detecção do envolvimento valvular. Em alguns estudos a ocorrência de lesão valvular parece se associar com sexo masculino e presença de nódulos⁵, idade, duração da doença² e o grau de envolvimento inflamatório⁶. Em outros, entretanto, estas associações não são confirmadas^{7,8}.

Este trabalho procura verificar a frequência de envolvimento valvular na população de AR local e analisar as suas possíveis associações com presença de nódulos, fator reumatóide e fator antinuclear, anticorpos anticardiolipinas, tempo de doença e classe funcional do paciente.

METODOLOGIA

Foram convidados a participar do estudo todos os pacientes com artrite reumatóide que consultaram no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba durante o ano de 2005 com pelo menos 4 dos 7 critérios de classificação do *American College of Rheumatology* para esta doença⁹. Deste conjunto foram excluídos aqueles com hipertensão arterial, angina e infarto do miocárdio, doenças cardíacas congênitas, diabetes mellitus, insuficiência renal e doença pulmonar obstrutiva crônica. Incluíram-se 123 pacientes que foram submetidos a estudo ecocardiográfico bidimensional com Doppler e fluxo a cores usando-se um aparelho Apogee 800 plus ATL. Todos os pacientes incluídos eram assintomáticos do ponto de vista cardio-respiratório.

Estes pacientes foram examinados quanto à idade,

¹Serviço Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

²Serviço de Ecocardiografia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E mail: tskare@onda.com.br

sexo, tempo de doença, hábito de fumar, presença de nódulos reumatóides ao exame físico, presença de fator reumatóide, fator antinuclear (FAN), anticorpos anticardiolipinas (aCl) e índice funcional segundo os critérios do *American College of Rheumatology* para classificação funcional global em AR¹⁰. O fator reumatóide foi determinado por imunoturbidimetria sendo considerado positivo todo pacientes com mais do que 15 UI/ml. O FAN foi pesquisado por imunofluorescência utilizando-se células Hep-2; os anticorpos anticardiolipinas foram pesquisados pelo método de ELISA, sendo considerados positivos os com valores superiores a 10 GPL e 10 MPL para anticardiolipinas IgG e IgM respectivamente.

Os dados foram submetidos a estudo estatístico através da construção de tabelas de frequência e contingência, usando-se dos testes do Qui-quadrado e de Fisher para cálculos de associação, com auxílio do software Graph Pad Prism, versão 4,0. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Dos 123 pacientes, 13 eram homens e 110 eram mulheres com idade entre 21 e 85 anos (média de 50.5 ± 13.5) e tempo de doença entre 12 e 468 meses (média de 106.9 ± 94.2).

Ao exame ecocardiográfico foram detectadas 13 lesões endocárdicas em 10 pacientes (8.13% da população estudada). Identificaram-se 3 casos de insuficiência aórtica, 4 de estenose aórtica, 2 de espessamento da válvula aórtica, 3 de insuficiência mitral e 1 de insuficiência tricúspide. Figura 1.



Além disto, notaram-se 16 casos de prolapso de válvula mitral.

As características das populações com e sem lesão endocárdica atribuídas a AR está resumida na tabela 1.

	Sexo H:M	Idade média (anos)	Tempo médio de doença (meses)	pacientes com nódulos
Com lesão de endocárdio	1:9	59.9 ± 13.8	144.2 ± 97.3	20%
Sem lesão de endocárdio	12:101	49.7 ± 92.8	103.1 ± 92.8	8,9%

H:M = relação homem:mulher

a) Estudo das lesões endocárdicas em relação ao hábito de fumar:

A informação acerca do uso do tabaco foi obtida em 118 pacientes dos quais 9 tinham lesões endocárdicas. Destes, 32 eram fumantes, 24 eram ex-fumantes e 62 nunca haviam fumado. Nesta subpopulação incluíram-se 13 homens e 105 mulheres. Os dados obtidos da análise de uso do fumo em pacientes com e sem lesões endocárdicas encontram-se resumidos na tabela 2.

	Com lesão endocárdica	Sem lesão endocárdica	p
Expostos alguma vez ao fumo (ex-fumantes e atuais) - n = 56	n = 4 (7.14%)	n = 52 (92.8%)	p=1.0
Expostos alguma vez ao fumo e do sexo masculino - n = 10	n = 1 (10%)	n = 9 (90%)	
Expostos alguma vez ao fumo e do sexo feminino - n = 46	n=3 (6.52%)	n= 43 (93.47%)	p=1.0
Fumantes atuais - n = 32	n=0	n=32 (100%)	

n= número da amostra

b) Estudo das lesões endocárdicas em relação à presença de nódulos e do fator reumatóide:

Na amostra de 123 pacientes estudados existiam nódulos em 13 (10.5%) dos pacientes: 3 eram homens (23% da população masculina de AR) e 10 eram mulheres (9.09% da população feminina de AR).

No que se refere ao teste do látex, este foi positivo em 95 pacientes (73.9%).

Os dados da análise das lesões endocárdicas em relação à presença de nódulos e fator reumatóide estão na tabela 3.

	Com lesão valvular n=10	Sem lesão valvular n=113	p
Com nódulos	n=2	n=11	p=0.28
Com fator reumatóide	n= 9	n= 86	p=0.45

c) Estudo das lesões endocárdicas em relação ao FAN e aCl:

Em 79 pacientes foi obtida a pesquisa dos anticorpos aCl. Apenas 3 pacientes (3.7%) tinham achados positivos: um paciente era positivo tanto para IgG como para IgM enquanto os outros dois apenas para IgG. Em nenhum destes pacientes havia lesão valvular. Destes pacientes nenhum fazia uso de terapia com anti-TNF alfa.

O FAN foi pesquisado em 111 pacientes, sendo positivo em 17 pacientes (15.5%) em títulos de 1:80 até 1:320. Dos pacientes que tiveram o FAN determinado, só um fazia uso de terapia com anti-TNF alfa e este, por ter FAN negativo, foi incluído na análise. Dos pacientes com FAN positivo só 1 possuía lesão endocárdica (p=1.0).

d) Estudo das lesões endocárdicas em relação a idade, tempo de doença e índice funcional.

A análise das lesões endocárdicas encontradas em relação à idade do paciente e o tempo de evolução da AR estão ilustradas nas figuras 2 e 3. Encontrou-se uma associação entre lesão valvular e tempo de evolução da doença (p=0.04). A idade do paciente do paciente não influenciou no seu aparecimento (p= 0.10).

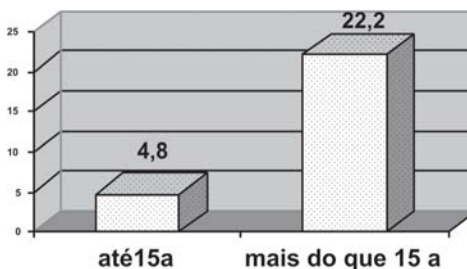


Fig.2- Frequência (em %) das lesões valvulares segundo a duração da AR (em anos)

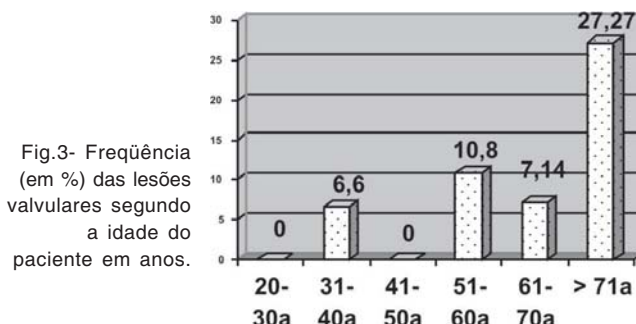


Fig.3- Frequência (em %) das lesões valvulares segundo a idade do paciente em anos.

No que tange a possível associação das lesões valvulares com índice funcional, esta análise foi feita em 75 pacientes nos quais se obteve a classe funcional global por ocasião da realização do estudo ecocardiográfico. Destes, 34 (45.3%) eram classe 1; 25 (36%) eram da classe 2; 11 (14.6%) eram da classe 3 e, por último, 3 (4%) estavam na classe 4. Não se encontrou correlação entre a classe funcional do paciente e a ocorrência de lesões valvulares ($p=0.82$).

DISCUSSÃO

O envolvimento do aparelho valvar na AR é resultado de um processo inflamatório não-específico na base da válvula seguido de fibrose e, eventualmente, de calcificações⁴. Granulomas reumatóides são achados mais específicos para esta entidade que, ao surgirem dentro das cúspides, podem ocasionar insuficiências⁴.

Embora o número de pacientes que desenvolvem sintomas secundários a alterações hemodinâmicas seja relativamente baixo (estimado em menos do que 10%⁶) três fatores são relevantes para a sua busca ativa:

- (1)- o fato de estes pacientes estarem sujeitos à endocardite bacteriana, devendo receber profilaxia para tal toda vez que se submeterem a procedimentos invasivos³;
- (2)- o reconhecimento de que muitas destas lesões podem descompensar de maneira relativamente súbita vindo a requerer cirurgias de troca valvular⁶;
- (3)- o fato de as valvas lesadas funcionarem como fonte de material tromboembólico, gerando eventos isquêmicos^{11,12}.

Além disto, vários autores observaram que as lesões endocárdicas da AR tendem a causar mais prejuízo funcional do que as da moléstia reumática^{6, 13,14}, o que por si só justificaria um acompanhamento cuidadoso.

Os pacientes estudados estavam, presentemente, assintomáticos, mas deve-se levar em conta o fato de que, em muitos deles, a inatividade física resultante de uma doença reumática poliarticular pode ter promovido uma redução na demanda cardíaca.

A análise atual mostra uma baixa frequência de lesões valvulares em portadores de AR, detectada pela ecocardiografia bidimensional (8.1%). Na maioria dos casos esta doença era monovalvar (70%) com predomínio de envolvimento da válvula aórtica. Nota-se aqui uma divergência com a literatura corrente, que aponta para a válvula mitral como sendo a mais comumente afetada⁴.

Não se conseguiu demonstrar associação entre a frequência de lesões valvulares e exposição ao tabaco, idade do paciente, ocorrência de nódulos reumatóides, índice funcional ou presença do FAN. A associação com o tempo de doença foi positiva, como já verificado por Colokun e cols².

No que concerne a possível associação com anticorpos anticardiolipinas, a porcentagem de positividade obtida para este auto-anticorpo foi muito baixa para permitir qualquer conclusão. A prevalência destes auto-anticorpos na AR tem sido descrita por Merkel e cols em 16%¹⁵, por Vittecoqet e cols em 7%¹⁶ e por Bonnet e cols em 18%¹⁷. Nenhum destes autores registrou correlação destes auto-anticorpos com manifestações clínicas ou abortamentos. Gabrielli e cols estudaram mais especificamente a presença de aCIs com lesões valvulares em pacientes de AR, não encontrando associação entre elas¹⁸.

Deve ser notado igualmente, que não se encontrou associação entre a presença de lesão valvular e índice funcional da AR. Por outro lado, não se pode esquecer que estes pacientes estavam em uso de medicação modificadora de doença o que pode ter transportado indivíduos com maior prejuízo funcional para classes funcionais mais baixas.

CONCLUSÃO

1- A frequência de lesões valvulares na população de paci-

entes com AR assintomáticos do ponto de vista cardiovascular foi de 8.1%, sendo a válvula aórtica a mais envolvida. 2- Não se encontrou associação entre a ocorrência de lesões valvulares, idade do paciente, positividade do látex e do FAN, aparecimento de nódulos reumatóides e nem com a classe funcional a que o paciente pertence. Pacientes com maior duração da artrite mostraram uma maior frequência de lesões valvulares.

Referências

1. ANDERSON JR. Rheumatoid Arthritis. Clinical and laboratory features. In Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, Weyand CM. **Primer on Rheumatic Diseases**, 12th Ed. Arthritis Foundation Atlanta, 2001;p.218-225.
2. COLOKUN S, ÖZORAN K, MERMERCI B, AYDOĞDU S, KELLES T. Cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. **APLAR J Rheumatol** 2005; 8:23-31.
3. KILLINGER LC, GUTIERREZ PS. Heart failure and insufficiency of the aortic and mitral valves in a 68-year-old woman with rheumatoid arthritis. **Arq Bras Cardiol** 2001;77:373-6.
4. KITAS G, BANKS M, BACON P. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. **Clin Med** 2001;1:18-21.
5. BACON PA, GIBSON DG. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis** 1974; 33:20-4.
6. GUEDES G, BIANCHI-FIORI P, CORMIER B, BARTHELEMEY B, RAT A-C, BOISSIER M-C. Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: a case control transesophageal echocardiography study in 30 patients. **Arthritis & Rheum** 2001; 45:129-35.
7. CORRAO S, SALLI L, ARNONE S et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: evidence of silent heart disease. **Eur Heart J** 1995;16: 253-6.
8. TOUMANIDIS ST, PAPAMICHAEL CM, ANTONIADES LG et al. Cardiac involvement in collagen diseases. **Eur Heart J** 1995; 16:257-62.
9. ARNETT FC, EDWORTHY SM, BLOCH DA et al. The American Rheumatology Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheum** 1988; 31:315-24.
10. KLIPPEL JH, DIEPPE PA. Selected measures for outcome assessment of rheumatic diseases. In Klippel JH, Dieppe PA (Eds). **Rheumatology** 1998, 2nd Ed, Mosby, London, vol.2, S-A:1-12.
11. KANG H, BARON M. Embolic complications of a mitral valve rheumatoid nodule. **J Rheumatol** 2004;31:1001-3
12. JUANATEY-GONZALEZ C, GARCIA-PORRUA C, TESTA A, GONZALES-GAY MA. Potential role of mitral valve strands on stroke occurrence in rheumatoid arthritis (letter). **Arthritis & Rheum** 2003; 49:866-7.
13. FLAISLER F, SANY J. Et al Rheumatoid aortic insufficiencies: severity of the prognosis **Rev Rheum Mal Osteoartic**. 1992; 59:571-6.
14. CHATTE G, SAB JM, SIRODOT M, ROBERT D. Acute mitral valve insufficiency in a case of rheumatoid arthritis. **Presse Med**. 1993; 22:919.
15. MERKEL PA, CHANG C, PIERANGELI SS, CONVERY K, HARRIS N, POLISSON RP. The prevalence and clinical association of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. **Am J Med** 1996; 101: 576-83.
16. VITTECOQA, JOUEN-BEADES F, KRZANOWSKA et al. Propective evaluation of the frequency and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic and anticardiolipin antibodies in community cases of patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology** 2000; 29:481-9.
17. BONNET C, JAUBERTEAU M-O. Antiphospholipid antibodies and RA: presence of b₂ GPI independent aCL. **Ann Rheum Dis** 2001; 60: 303-4.
18. GABRIELLI F, ALCINI E, LUCIFERO A, MASALA C. Cardiac involvement in connective tissue diseases and primary antiphospholipid syndrome: echocardiographic assessment and correlation with antiphospholipid antibodies. **Acta Cardiol** 1996; 51: 425-39.

Recebido em 14-08-2006

Revisado em 21-08-2006

Aceito em 23-08-2006

ARTIGO DE REVISÃO

RETINOPATIA DIABÉTICA

MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA¹
NAOYE SHIOKAWA²
CASSIA SAITO²
RAPHAEL GUIMARÃES BETTERO³
RICARDO FARACO MARTINEZ CEBRIAN³
TATIANA YOKO UMATA JACOMEL³
CLEDER EDUARDO SURIANO³
BRUNO EUGÊNIO CANHETTI MONDIN³

Descritores: *Diabetes Mellitus*, Retinopatia, Fotocoagulação, Amaurose
Key-words: Diabetes Mellitus, Retinopathy, Ligh Coagulations, Amaurosis

Resumo

O *Diabetes Mellitus* (DM) é uma síndrome metabólica complexa em que ocorre uma deficiência relativa ou absoluta de insulina afetando o metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. A retinopatia diabética (RD) é a principal causa de cegueira em americanos com idade entre 20 e 74 anos, sendo responsável por 12% de todos os casos de novos cegos em um ano. Trata-se da segunda causa de cegueira irreversível, precedida apenas pela degeneração macular relacionada com a idade. No Brasil, estima-se que metade dos pacientes portadores de DM seja afetada pela RD, sendo responsável por 7,5% das causas de incapacidade de adultos para o trabalho e por 4,58% das deficiências visuais. Os fatores de risco podem ser classificados como genéticos e não genéticos. Entre os fatores não genéticos estão aqueles relacionados à presença do DM, como duração do DM, controle glicêmico e nefropatia diabética, e fatores não relacionados diretamente ao DM, como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e fatores ambientais. O tratamento clínico da RD exige controle rigoroso das alterações metabólicas, que nem sempre é bem sucedido. Até o momento, a fotocoagulação é um meio comprovadamente eficaz na redução da perda de visão para retinopatia diabética periférica. O sucesso no tratamento depende da detecção precoce das lesões evitando a evolução para formas mais graves que implicam em maiores perdas visuais. **Endocrinol diabetes clín exp 2006;4: 588-595.**

Abstract

Diabetes Mellitus (DM) is a complex metabolic disease marked by total or partial insulin deficiency, affecting carbohydrates and fat metabolism. The diabetic retinopathy (RD) is the major cause of blindness in Americans between 20 and 74 years old, being responsible for 12% off all new cases in one year. The RD is the second cause of non reversible blindness, following the macular degeneration related with the age. In Brazil, 50% of the patients who have DM is affected by the RD, which represents 7,5% of causes of adults disability for work and 4,58% of all visual deficiencies. The risks can be classified in genetic and non genetic. The non genetic factors are related with the presence of diabetes (duration of DM, poor diabetic control and nephropathy) and those not related with DM, like hypertension, dislipidemia and ambiental factors. The clinical treatment of RD demands a strict control of the metabolic changes, but sometimes, that control is not well succeed. Until the moment, the photocoagulation is the most effective method to reduce the loss of sight in

patients with RD. The success of the treatments depends on the early diagnosis of the lesions, avoiding the progression to serious forms, like blindness. **Endocrinol diabetes clín exp 2006;4: 588-595.**

INTRODUÇÃO

O DM é uma síndrome metabólica complexa em que ocorre uma deficiência relativa ou absoluta de insulina afetando o metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas¹. Atualmente, acredita-se que 7 a 8% da população mundial seja portadora de DM. O número de casos nas Américas em 1996 chegou a 30 milhões, representando mais de um quarto do total de pessoas acometidas por esse mal no mundo². A prevalência no Brasil é comparável à dos países mais desenvolvidos, onde o DM é considerado o maior problema de saúde pública. No nosso país, situa-se entre as 10 maiores causas de mortalidade². Entretanto, é na sua morbidade que se concentra o maior impacto sócio-econômico³.

O DM está associado a complicações crônicas cardiovasculares, (macrovasculares) e microvasculares, com acometimento do sistema nervoso periférico e autonômico, retina e glomérulo¹.

A RD é a complicação microvascular mais específica, tanto do DM tipo 1, quanto do tipo 2, sendo considerada uma das complicações mais trágicas pela possibilidade de cegueira^{4,5}. Quando são comparados grupos de diabéticos com doença tipo 1 e 2 de duração semelhante, a prevalência de retinopatia é mais alta no grupo de diabéticos tipo 1⁶.

A RD é a principal causa de cegueira em americanos com idade entre 20 e 74 anos, sendo responsável por 12% de todos os casos de novos cegos em um ano^{7,8}. Trata-se da segunda causa de cegueira irreversível, precedida apenas pela degeneração macular relacionada com a idade⁹. A incidência de cegueira devido a RD 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-diabéticos³. As estimativas da prevalência da RD apresentam uma variação muito grande na literatura, principalmente devido à população em estudo, variando de 18% a 40%¹⁰. Presume-se 8000 novos casos de cegueira a cada ano na América do Norte devido a tal complicação^{3,10}. No Brasil, estima-se que metade dos pacientes portadores de DM seja afetada pela RD, sendo responsável por 7,5% das causas de incapacidade de adultos para o trabalho e por 4,58% das deficiências visuais^{11,12}. Aproximadamente 85% dos casos se manifestam após os 40 anos de idade, sendo apenas 5% abaixo dos 20 anos. Trabalhos publicados

¹Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica do Paraná – Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

²Retina e Vítreo Consultoria - Curitiba - Pr

³Graduação- Disciplina de Clínica Médica da Faculdade Evangélica do Paraná
E-mail: cassiasaito@uol.com.br m.gama@sul.com.br

no VII Congresso de Prevenção da Cegueira mostraram uma prevalência de olhos cegos variando de 1,42 a 9,77% devido à retinopatia diabética no Brasil¹³.

FATORES DE RISCO

Os fatores de risco podem ser classificados como genéticos e não genéticos. Entre os fatores não genéticos estão aqueles relacionados à presença do DM, como duração, controle glicêmico e nefropatia diabética e, fatores não relacionados diretamente ao DM, como a HAS, dislipidemia e fatores ambientais, como o fumo¹.

A duração do DM está fortemente associada com a frequência e severidade da RD. Após 20 anos de duração de DM, quase todos os pacientes com DM tipo 1 e mais de 60% dos pacientes com DM tipo 2 apresentam algum grau de RD⁹.

Acredita-se que as mais importantes complicações do DM como: retinopatia, nefropatia e neuropatia sejam devidas à hiperglicemia¹. As evidências acerca do papel da hiperglicemia incluem estudos retrospectivos que correlacionam o desenvolvimento e progressão da retinopatia diabética com o mau controle glicêmico, evidenciado com a dosagem da hemoglobina glicosilada e dados clínicos como os publicados pelo “Diabetes Control and Complications Trial” (DCCT)³³.

O United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), identificou como fatores de risco independentes para a doença vascular periférica e para a RD no DM tipo 2, a hiperglicemia, a pressão arterial sistólica elevada, o HDL baixo, o tabagismo e a presença de doença cardiovascular pré-existente²⁸.

Os efeitos benéficos e o impacto do controle glicêmico efetivo foi demonstrado também em estudos menores, como Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS), em 102 pacientes com DM1, e no estudo japonês Kumamoto, realizado em 110 pacientes com DM2 não-obesos^{34,35}. Em ambos os estudos observaram-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^{28,33,34,35}.

A nefropatia e a RD são complicações microvasculares do DM que podem estar associadas. A nefropatia diabética acomete de 20 a 30% dos pacientes portadores de DM. A HAS é duas vezes mais freqüente na população com DM, e parece desempenhar um papel importante na patogênese da RD^{4,5,6, 28,33,34,35}.

Estudos não demonstraram associação entre hipertrigliceridemia e doença microvascular^{1, 5}.

A associação entre doença cardíaca aterosclerótica e RD deve ser sempre considerada e, independente da presença de sintomas compatíveis com cardiopatia isquêmica, os pacientes com RD, em especial em estágios avançados, devem ser submetidos a uma avaliação cardiológica^{28, 33, 34,35}.

Pacientes com DM tipo 2 portadores de síndrome plurimetabólica apresentaram mais freqüentemente RD grave. Entretanto, o papel da obesidade como fator de risco independente para a RD até o presente momento, não está claramente estabelecido^{1,5}.

A gestação representa um fator de risco bem definido para a RD e as pacientes que pretendem engravidar devem ter uma avaliação oftalmológica prévia à concepção e tratamento adequado da RD, se necessário. Da mesma forma, devem ser controlados outros fatores de risco bem estabelecidos, como os níveis glicêmico e pressórico. Uma vez iniciado o período gestacional a paciente deve permanecer sob acompanhamento do oftalmologista por até um ano após a concepção^{17,21}.

Ingestão de álcool pode estar relacionada a mau controle glicêmico e ao aumento dos níveis pressóricos, mas não parece ser um fator de risco para a RD. Os possíveis efeitos benéficos residiriam no incremento de HDL, redução de agregação plaquetária e dos níveis de fibrinogênio¹⁷.

O uso de ácido acetilsalicílico nas doses de até 625 mg/dia ou de agentes trombolíticos não está associado a aumento de hemorragia vítrea ou influência no aparecimento ou progressão da RD. Conclui-se que, respeitadas as contra-indicações usuais, pacientes diabéticos portadores de RD podem utilizar o ácido acetilsalicílico tanto na prevenção primária quanto secundária da doença cardiovascular sem risco adicional para a RD^{1,4,5}.

Pacientes portadores de DM desenvolvem catarata mais precocemente do que pacientes não diabéticos¹.

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que existam atualmente no mundo cerca de 138 milhões de indivíduos diabéticos, o que corresponderia a quase 8% de toda a população mundial^{3,14}. Nos Estados Unidos, o DM afeta cerca de 17 milhões de pessoas^{3,14}. Desse grupo, 700.000 indivíduos já possuem doença retiniana e 65.000 evoluem anualmente para a forma mais avançada da retinopatia³.

A retinopatia é a complicação microvascular mais comum do DM, levando aproximadamente 10.000 diabéticos à perda da visão anualmente¹⁴. Apesar de sua alta incidência, o acometimento visual é também uma das complicações mais preveníveis¹⁵.

Apontada como a principal causa de cegueira nos indivíduos americanos entre 20 e 74 anos, a microangiopatia ocular diabética é responsável por 12% de todos os casos de novos cegos em um ano^{14,15,16,17}. Quase 90% dos casos ocorrem após a quarta década de vida, sendo apenas 5% antes da segunda década¹⁶.

Bosco (2005) acredita que a cegueira é 25 vezes mais comum em indivíduos diabéticos se comparados com os não diabéticos. Segundo este autor, após 15 anos, todos os indivíduos com DM tipo 1 progredirão para alguma forma de retinopatia e, destes, 60% evoluirão para a forma proliferativa³.

No Brasil, os dados sobre a morbidade do grupo de diabéticos com retinopatia ainda são escassos. Um estudo realizado em Ribeirão Preto – SP mostrou que 29,9% de um grupo de diabéticos do tipo 1, com até 43 anos de doença, desenvolveu retinopatia³. Dados do VII Congresso de Prevenção a Cegueira mostraram ainda uma prevalência para o Brasil de 1,42 a 9,77% de amaurose, devida a retinopatia diabética¹⁶.

A RETINA NORMAL

A retina é caracterizada por uma camada transparente de tecido nervoso situada entre o epitélio pigmentado retiniano e o vítreo. A visão normal depende da perfeita interação entre as células nervosas, mesogliais, pigmentadas da retina e o sistema vascular. A função da retina consiste em capturar os fótons e converter a energia fotoquímica em energia elétrica, integrar os potenciais de ação obtidos e enviá-los para o lobo occipital cerebral onde serão interpretados como imagem. A retina é separada da circulação sistêmica pela barreira retiniana e recebe sua nutrição através do plexo coróide. A retina percebe sinais situados numa magnitude de extrema luz até uma moderada escuridão. A mácula mede em humanos cerca de 6 mm e possui uma fina camada de células ganglionares conectadas a células neuronais, opera em situações que variam de luz intensa até a escuridão. Tem como principal função o reconhecimento em detalhes e o contraste entre os objetos detectados^{36,37}. A mácula age em sincronia com a retina periférica,

sendo mais sensível principalmente em claridade intensa³⁸. A retina possui 5 tipos de células principais (sensoras, regulatórias e responsáveis pela função de nutrição e imunomodulação): 1- os neurônios constituídos por fotorreceptores, são responsáveis pela percepção da cor, da resolução espacial e a discriminação do contraste; 2- as células de Muller e os astrócitos provêm a sustentação para os neurônios da retina, regulam a barreira retiniana retirando substratos energéticos como aminoácidos e lactato, estoam glicogênio para conversão em lactato, sintetizam ácido retinóico do retinol e regulam a concentração iônica extracelular, por modulação da polarização / despolarização de membrana. Protegem os neurônios da toxicidade do glutamato por participar do ciclo glutamato / glutamina no controle da neurotransmissão; 3- as células gliais são a interface entre a barreira vascular e os neurônios e, portanto exercem um papel importante no metabolismo neuronal; 4- células epiteliais pigmentadas que funcionam como uma barreira seletiva conduzindo substratos e difusora de oxigênio proveniente da circulação coroidal. Além disso, secreta fatores tróficos tais como o fator derivado do epitélio pigmentado. Remove o ácido láctico e promove a fagocitose dos fotorreceptores espalhados periféricamente, absorve a luz e finalmente participa com os fotorreceptores do ciclo da vitamina A e suas isoformas retinóides; 5- células endoteliais e pericitos que provêm suporte nutricional e remoção do "lixo" da retina neurosensorial. A estrutura vascular é a única visível através de exame clínico^{36, 37, 38, 39,40}.

A VULNERABILIDADE RETINIANA

Os axônios retinianos são desmielinizados para garantir a transmissão da luz requerendo uma energia maior para manter o potencial de ação da membrana. A camada interna da retina tem uma densidade vascular diminuída o que a torna relativamente hipóxica em relação à camada externa, com uma pressão de O_2 (pO_2) em torno de 25 mmHg^{39,40}. A retina contém poucas mitocôndrias, no entanto as células de Muller são enriquecidas em mitocôndrias assim como as camadas plexiformes. Portanto, a camada profunda da retina possui alta atividade glicolítica e pouca atividade de oxidação fosforilativa, mais eficiente na geração de ATP^{40, 41,42}. O ATP é a energia necessária para a manutenção de cruzamento de íons através da membrana, neurotransmissão, manutenção da integridade das sinapses, neurotransmissão anterógrada e retrógrada via axônio para o nervo óptico e tálamo lateral. A combinação de alto gasto energético e pouca vascularização torna a retina um órgão de choque às alterações metabólicas do diabetes. As vias metabólicas na retina são efetuadas em compartimentos específicos: na glia (porção interna da retina) onde a glicose é metabolizada através da glicólise, enquanto nas células periféricas retinianas a glicose sofre a fosforilação oxidativa, sendo transformada em seu produto final de oxidação, CO_2 e água^{40,41,43,44}. Nas células internas da retina os substratos nutritivos fluem do endotélio vascular para os astrócitos e neurônios, enquanto que na retina periférica os substratos energéticos alcançam as células de Müller e os fotorreceptores via epitélio pigmentado. Assim, as células gliais são muito importantes para a função neuronal, pois provêm glicose para a retina interna, mostrando com isto que para a retina manter sua função é necessário que haja uma perfeita interação célula a célula^{40,41,42,43,44,45,46}. (FIG 1). Portanto, diante do conhecimento da fisiologia normal da retina entende-se sua suscetibilidade às alterações metabólicas da hiperglicemia, e à alteração do fluxo vascular induzida pela hipertensão⁴⁰.

FISIOPATOLOGIA

O DM tipo 1 é uma doença auto-imune (1A) ou por

alteração genética(1B) ligada ou não a autoimunidade que ocorre frequentemente em idade, que varia dos 5 anos aos 25 anos. Caracteriza-se pela destruição das células secretoras de insulina denominada de insulite. Trata-se de um processo auto-imune mediado pelos linfócitos T citotóxicos¹⁸. Durante a fase inicial já foram tentados vários tratamentos desde anti-oxidantes como a nicotinamida até imunossuppressores como a ciclosporina e a azatioprina para tentar bloquear o processo destrutivo das células beta, sendo que nenhum deles conseguiu o seu intento^{5,15,18}. O tratamento crônico é feito com reposição diária da insulina e com o controle da dieta³³.

Já o DM tipo 2 ocorre em qualquer idade, sendo caracterizado inicialmente pelo aumento de peso, o que já é uma verdadeira pandemia. Inicia-se de maneira insidiosa, caracterizado pela resistência periférica a insulina, com alteração em nível de receptores periféricos e defeito no transporte de glicose ao interior das células, culminando com alteração da secreção de insulina^{4,5}. O tratamento é baseado em hipoglicemiantes orais, insulino – miméticos, inibidores da alfa glucosidase, GLPI, inibidores da DPP4 e mudança do estilo de vida. Quando houver a falência na secreção de insulina o portador de diabetes tipo 2 é finalmente insulinizado, sendo este o evento final do diabetes tipo 2, demonstrado pelo UKPDS²⁸.

A retinopatia diabética é a complicação mais comum dos pacientes diabéticos, sendo a mais prevalente no diabetes tipo 1. Acredita-se que esta manifestação decorra da hiperglicemia e do tempo de duração da doença, associado a fatores de risco como a hipertensão e o fumo¹⁸. É importante ressaltar a susceptibilidade genética relacionada ao complexo HLA. HLA-DR3 e HLA-DR4 relacionam-se positivamente com o desenvolvimento do diabetes tipo 1. O estudo "Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy" evidenciou claramente a relação de retinopatia e HLA DR3 e DR4^{5,6,21}.

De maneira didática e reconhecido clinicamente, a retinopatia possui 3 fases de evolução. O estágio inicial é chamado por retinopatia de fundo, caracterizado por microaneurismas, microhemorragias e exsudatos duros. A segunda fase é chamada de não proliferativa, existindo exsudatos algodinosos ou áreas de infarto retiniano com isquemia progressiva. A terceira e última fase é chamada de proliferativa, caracterizada por neovascularização retiniana, de disco óptico e de íris, hemorragia vítrea e deslocamento de retina tracional. Os fatores de risco para a instalação da retinopatia proliferativa são a idade, tempo de doença e doença renal^{24,25,27,28}. Por mecanismos como hemorragia vítrea, deslocamento tracional da retina, a fase proliferativa levará o indivíduo a cegueira^{18,34}.

A RETINA NEUROSENSORIAL E OS DANOS INICIAIS DO DIABETES

Inicialmente é necessário salientar que o diabetes é uma doença com acometimento dos grandes e pequenos vasos. A porção interna da retina é formada por um tecido nervoso vascularizado que, em estágios avançados da doença, seria o grande causador da retinopatia^{44,45}. Através de exames funcionais específicos detectaram-se alterações de campo visual em diabéticos com pouca ou nenhuma doença microvascular. Portanto, surge desta evidência uma questão importante, de que o início da retinopatia diabética seja por alterações na retina neurosensorial⁴⁵.

Estudos em *post mortem* de retina humana mostraram apoptose neuronal, diminuição do metabolismo e ativação de células gliais e de células da micróglia⁴⁶. Estes dados não deixam dúvidas de que a doença torna-se incipiente na retina neurosensorial^{45,46,47,48,49}. Testes funcionais como os do campo visual modificado são mais sensíveis

do que os retinogramas ou a angiofluoresceinografia, no diagnóstico precoce da retinopatia no diabetes^{36, 43}. Estes achados mostram a necessidade de estudos de detecção da retinopatia sem alteração microvascular, considerado atualmente um passo mais avançado no acometimento retiniano⁴⁴. Ainda é desconhecido qual mecanismo de injúria é o iniciador da retinopatia diabética. Aventa-se a hipótese, de que o aumento da permeabilidade vascular e/ou a oclusão vascular seriam os promotores do dano inicial pela liberação de citocinas, aumento da circulação de macrófagos e acúmulo e aminoácidos dentro da retina^{36,48}. Por outro lado também a injúria precoce poderia ser neurosensitiva comprometendo a integridade vascular por alteração na barreira retiniana^{36,43,48,49}. O que atualmente se conhece é a existência de uma alteração neuro vascular causada pela hiperglicemia crônica que cria uma situação de incompetência para a necessária reparação tecidual^{36,48}.

O PROCESSO INFLAMATÓRIO

O diabetes é uma doença inflamatória crônica, portanto suas manifestações crônicas, como a retinopatia também são consideradas respostas inflamatórias a um evento estressante como a hiperglicemia, isto já considerando a fase pré diabética, onde os eventos hiperglicêmicos transitórios, passam despercebidos anos antes o diagnóstico^{4,5,7,8}.

A INFLAMAÇÃO CRÔNICA É CARACTERIZADA POR^{36, 51, 52, 53}:

- Aumento da permeabilidade vascular, oclusão vascular;
- Infiltração de células inflamatórias;
- Edema;
- Aumento da expressão de citocinas;
- Ativação das células da micróglia com produção de citocinas, moléculas de adesão;
- Alteração endotelial produzida pelas moléculas de adesão e citocinas;
- Apoptose neuronal;
- Aumento do complemento, proteínas de fase aguda responsáveis pelo *clearance* dos neurônios que sofreram apoptose.

O PROCESSO DE REPARAÇÃO^{36, 52, 53, 54, 55, 56}.

Como sobreviver ao estresse?

- Aumentando a expressão de proteínas envolvidas em funções neurotróficas responsáveis pela sobrevivência das células retinianas:

Fatores de crescimento como o *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e o fator de crescimento *like* insulina (IGF1) e citocinas, como a interleucina 1 beta e o fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa).

O que decorre da luta pela sobrevivência?

- Alteração da barreira retiniana;
- Indução de resposta inflamatória pelas citocinas que inicialmente conseguem uma função adaptativa aguda, mas que com a cronicidade, resulta em neovascularização e edema macular, pois a hiperglicemia provoca reparação tecidual diminuída, não sendo capaz de auto limitar a res-

posta inflamatória.

A RETINA COMO ÓRGÃO RESPONSIVO À INSULINA

Desde 1993 pelos relatos do DCCT, relaciona-se a hiperglicemia com as complicações crônicas do diabetes. A insulinização intensiva mostrou neste estudo, a redução da instalação e progressão da retinopatia e de outras complicações crônicas do diabetes³³. Questionou-se que a retina poderia ser também, como o fígado, músculo esquelético e tecido adiposo, um órgão alvo da ação insulínica³⁶. O fígado e o músculo não possuem a barreira retiniana e são expostos aos níveis flutuantes de insulina basal e pós alimentação. A retina possui receptores de insulina com atividade tirosino quinase que respondem à sinalização hormonal idêntica ao do fígado e músculo, no entanto, diferentemente destes a retina não está submetida às variações plasmáticas de insulina sendo sua concentração equivalente às concentrações de jejum apresentadas aos órgãos insulino dependentes^{36,57}. A atividade tirosino quinase do receptor de insulina na retina tem uma atividade muito grande, tendo em vista o alto requerimento metabólico da local. O diabetes, como nos outros tecidos tem a sinalização da insulina - via receptor - alterada perdendo o recado metabólico através da via PI3 quinase - PKA.^{34,36}. Incubação de células da retina neuronal em meio rico em glicose interrompe a sinalização da insulina via fosforilação PKA importante para a sobrevivência celular. Importante lembrar que na retina e cérebro a ação da insulina via receptor não tem ação reguladora na captação da glicose. Como em qualquer tecido insulino dependente, a hiperglicemia diminui a sensibilidade insulínica ao seu receptor na retina, com diminuição da fosforilação do substrato de receptor tipo 2 (IRS2). A alteração desta via provoca degeneração da retina neurosensorial e dos fotorreceptores acelerando a apoptose destas células. A insulina penetra na retina e no cérebro de maneira vagarosa não flutuante e saturável, obedecendo a um *set point* mais alto do que nos tecidos periféricos^{36,48,54,55,56,57,58}. Alguns estudos têm mostrado a incidência de retinopatia em estados de intolerância a glicose ou no pré diabetes onde não se instalou a hiperglicemia crônica ou nem mesmo foi feito o diagnóstico de diabetes^{5,30,60}. Portanto, vale a dúvida e a pergunta se a hiperglicemia seria a única vilã na iniciação e perpetuação da retinopatia³⁶. É necessário ressaltar o papel deletério dos hormônios de contra regulação como o glucagon, cortisol e hormônio do crescimento, além da glicose, pressão arterial e lipídios na alteração da concentração extra celular de íons, o que provoca distúrbios no potencial de ação celular neuronal, altamente suscetível a estas alterações^{59,61}. Portanto, existe sem sombra de dúvidas, dois tipos de acometimento da retina; inicialmente da retina neurosensorial detectada por testes funcionais e mais tardiamente o acometimento microvascular, detectado por angiofluoresceinografia, retinograma, por exame de fundo de olho e no final clinicamente diagnosticado pela diminuição da acuidade visual devido ao edema macular (Tab 1)^{14,15,34,36}.

TAB 1 - Diminuição da acuidade visual no diabetes ³⁶

Defeitos celulares	Clínica	Efeitos na função visual
Aumento permeabilidade vascular Diminuição da perfusão capilar	Acuidade visual diminuída, mácula cistóide, edema, presença de exudatos de lipídios	Perda do ciclo glutamato/glutamina, com isquemia da retina nervosa
Alteração neurosensorial	Diminuição da visão noturna Alteração da visão para cores Aparência normal da retina	Diminuição da adaptação claro escuro Alteração da visão para cores

A MICROANGIOPATIA UM ESTADO MAIS ADIANTADO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

O acometimento dos pequenos vasos no DM é denominado microangiopatia, sistêmica generalizada, em nervos periféricos e autonômicos, glomérulo renal e retina. A lesão vascular inicial se faz em nível do pericitos. Estes são células de sustentação da parede dos microvasos, reguladores do fluxo sanguíneo, inibidores da proliferação das células endoteliais e da neovascularização^{18,19,20 57,61}.

Para a lesão dos pericitos, foram propostas várias teorias incluindo, acúmulo de polióis, estresse oxidativo, ativação da proteína quinase C (PKC) e aumento da produção de fatores de crescimento local^{18,21}.

Experimentos com hiperglicemia induzida em ratos e cachorros, comprovaram um desvio no metabolismo do mioinositol com aumento do sorbitol intra-ocular por aumento da atividade da enzima aldose redutase. O acúmulo de sorbitol causa alteração da atividade da Na⁺K-ATPase com acúmulo de sódio intracelular das células, o que contribui para a formação de microaneurismas e morte dos pericitos^{20,21, 22,23,24,34}.

Outro mecanismo de dano vascular desencadeado pela hiperglicemia é a indução do estresse oxidativo, com diminuição do óxido nítrico, produção de espécies reativas de oxigênio, especialmente as de superóxido de hidrogênio o que leva a alteração da parede vascular^{43, 44,48}.

Um outro tipo de alteração dos microvasos na retina é decorrente da hiperatividade da proteína quinase C (PKC), uma via conhecida de ativação das MAP kinases responsáveis por aumento do crescimento celular e neovascularização^{21,22}. Sua ativação leva à inúmeras mudanças celulares, como aumento da expressão de colágeno e fibronectina, aumento da produção de mediadores vasoativos como a endotelina. Tais mudanças levam a alteração da membrana basal, aumento da permeabilidade vascular e alterações do fluxo sanguíneo^{5,8,14,19}. A isoforma PKC- β 2 tem se mostrado importante componente na sinalização de fatores de crescimento de neovasos. O VEGF é o mais potente fator de aumento da permeabilidade vascular alterando a barreira retiniana, sendo encontrado em maior concentração no corpo vítreo de indivíduos com RD proliferativa. São responsáveis pela angiogênese em resposta à isquemia, facilitando assim a maior migração e adesão de leucócitos ao endotélio^{9,19,20,21,29}.

A hiperativação do fator de crescimento derivado do epitélio pigmentado (pigmented ephthelium - derived growth factor-PEDF), produzido pelo epitélio pigmentar da retina, é um importante inibidor da neovascularização, assim como o TGF beta (transforming growth factor beta) produzido também pelos pericitos, estaria envolvida na gênese de neovasos³⁴.

Outro importante agente é o fator de crescimento *insulina-like 1* (IGF1). Atua agravando a retinopatia como agente permissivo na neovascularização²⁹. Os fatores de crescimento são regulados pelos níveis de oxigênio presente no local, sendo estimulados pela hipóxia. O VEGF é encontrado no fluído intra-ocular de pacientes com neovascularização ativa¹⁸. Um componente importante dessa multiplicação de vasos é o fator de crescimento de fibroblastos, liberado pela isquemia prolongada e morte das células retinianas^{18,19,20}. Esses fatores levam a reformulação da estrutura vascular e anormalidades microvasculares intra-retinianas (IRMAs), com novos vasos crescendo por sobre a superfície interna da retina e na face posterior do vítreo que pode ser descolado. A progressão da neovascularização aumenta a área de descolamento com conseqüentes hemorragias pré-retinianas e vítreas, causando ainda mais fibrose e tração sobre a retina^{18, 23}.

Por último vale ressaltar a importância da glicosila-

ção avançada e formação de seus produtos finais (AGEs). Estes produtos são importantes contribuintes para a patogênese das complicações do DM e seu aumento está relacionado com o tempo de duração da DM e a gravidade das complicações.

Os AGEs são compostos altamente reativos formados a partir da glicosilação não enzimática de proteínas, lipídios e DNA em conseqüência da hiperglicemia. Agem iniciando uma grande variedade de respostas celulares anormais como a expressão inapropriada de fatores de crescimento e citocinas pró-inflamatórias, acúmulo de matriz extracelular, disfunção vasoregulatória levando a apoptose, além de contribuir para o aumento da permeabilidade vascular e para a trombogenicidade^{46,48,51}.

Finalmente é importante ressaltar o papel da hipertensão arterial na progressão da RD. A hipertensão provoca hiperperusão do leito capilar em vários tecidos. Com o aumento da pressão arterial aumenta a pressão intraluminal piorando o extravasamento da rede vascular e favorecendo a filtração de proteínas plasmáticas através do endotélio e sua deposição na membrana basal do capilar, contribuindo para o dano vascular e a isquemia retiniana aumentando o risco do aparecimento e progressão da RD^{30,34}.

Tratamento

O tratamento clínico da RD exige controle rigoroso das alterações metabólicas, como provou o DCCT, mantendo a hemoglobina glicosilada <7.0%, a glicemia pré prandial entre 90 – 130 mg/dl e pósprandial < 180 mg/dl (American Association of Diabetes – ADA)^{24, 33,34}.

A retirada do fumo e o controle estrito da pressão arterial já são paradigmas na prevenção das manifestações crônicas do diabetes. A pressão arterial deve ser mantida <140/80 de preferência <130/80 mmHg (ADA)³⁴. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) são a medicação de primeira escolha por também agirem melhorando a sensibilidade periférica à insulina^{4,8,21,34}. O UKPDS, em um importante estudo comparativo com o beta bloqueador e inibidor da ECA, concluiu que mais importante que a droga usada foi a diminuição dos níveis pressóricos²⁸.

Várias medicações têm sido estudadas com a intenção de prevenir ou tratar a RD, tais como o ácido acetil salicílico (AAS), vitamina E e outros antioxidantes sem ter tido nenhuma comprovação sobre sua eficácia. Inibidores dos produtos finais glicosilados como a aminoguanidina, inibidores da aldose-redutase (enzima importante na formação do sorbitol), estão sendo estudados, mas os resultados são controversos²⁴. A rosiglitazona, hipoglicemiante insulino mimético, tem sido usado em modelo experimental, com comprovada redução no estudo, do espessamento da membrana basal do capilar retiniano^{3,24}. Importante também o controle da função renal e da anemia decorrente da alteração de produção e metabolização da eritropoetina. Diagnóstico e tratamento efetivo das dislipidemias deverá ser efetuado o mais precocemente possível^{3,24,33,34}.

Fotocoagulação

Iniciada em 1960 por Meyer-Schwecherath, utilizando o fotocoagulador de xenônio, e complementada a partir de 1972, com laser de argônio (Zweng, L'Esperance)³. Com a substituição do laser de xenônio pelo de argônio, o índice de perda visual periférica caiu de 40 para 10%³.

Até o momento, a fotocoagulação é um tratamento comprovadamente eficaz na redução da perda de visão na retinopatia diabética periférica (RDP)^{3,24}. Dois estudos amplos e bem controlados o "Diabetic Retinopathy Study" (D.R.S.) e o "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study" (E.T.D.R.S.) demonstraram os benefícios da fotocoagulação a laser, que previne a perda visual progressiva, mas não é capaz de re-

verter a acuidade visual já comprometida²⁶.

Atualmente temos três indicações para imediata intervenção, definidas pelo National Eye Institute (NEI):

- 1) Hemorragia vítrea ou pré-retiniana;
- 2) Neovascularização atingindo um terço ou mais do disco óptico e;
- 3) Edema macular(EM)

Pois, cerca de 20-50% dos diabéticos, com estas alterações, não submetidos à fotocoagulação perderam a visão em um prazo de 2 anos^{24,25,30,31}.

O edema macular é uma complicação séria da RD cursando com espessamento da mácula provocado pela passagem de fluido dos vasos sanguíneos da retina. Trata-se da causa mais comum de perda visual por diabetes podendo o distúrbio visual variar de moderado a grave^{19,21,23}. Os fatores de risco para a instalação do EM são a idade, baixo nível sócio econômico, hipercolesterolemia e retinopatia severa^{28,30,31}. Em um estudo verificou-se que a incidência de edema macular, em um período de 10 anos de doença, foi de 20,1% no diabetes tipo 1, de 25,4% no tipo 2 em uso de insulina e de 13,9% em diabetes tipo 2 em uso de hipoglicemiante^{23,24,30}.

A fotocoagulação não proporciona a recuperação da visão normal, seu objetivo principal é prevenir uma maior perda de visão. Os efeitos colaterais decorrentes da fotocoagulação são: escotomas centrais, dificuldade para leitura, catarata e principalmente perda da visão periférica ou diminuição do campo visual^{3,25,26}. Admite-se que após a fotocoagulação possa ocorrer uma diminuição de acuidade visual que geralmente desaparece em algumas semanas^{25,26}.

Vitrectomia

Tratamento cirúrgico utilizado nas formas graves de retinopatia proliferativa com a finalidade de remover o sangue da cavidade vítrea recorrente e de longa duração (maior que um mês) e impedir sua progressiva organização e tração sobre a retina^{3,24}. A conduta cirúrgica também é indicada para casos de maculopatia diabética. A cirurgia combinada de facoemulsificação, implante de lente intra-ocular e vitrectomia via *pars plana* em olhos com RD é procedimento bem tolerado e geralmente apresenta bons resultados com relação à acuidade visual²⁶. Em alguns estudos a crioterapia tem uma importância significativa no controle das complicações associadas à neovascularização tais como obstrução da veia central da retina e retinopatia diabética proliferativa complicado com glaucoma neovascular²⁷.

Outros tipos de tratamento

Vários mecanismos bioquímicos são propostos para explicar a progressão da RD, e isto conduz as pesquisas e descobertas de novas formas de tratamento. Dentre elas estão as drogas que agem no VEGF.

As estratégias para bloquear a ação e ligação do VEGF com seu receptor, são um novo caminho para o tratamento da RD, pela inibição da neovascularização retiniana³¹. As seguintes drogas estão em estudo^{24,36,64,65}:

PEGAPTANIB (MACUGEN)

Atualmente em fase 3 de estudos clínicos, liga-se ao VEGF impedindo sua ação. Sua eficácia já é comprovada no tratamento da degeneração macular idade dependente

RANIBIZUMAB (LUCENTIS)

Anticorpo anti VEGF, visa tratar o edema macular.

Bevacizumab (Avastin)

Anticorpo monoclonal anti VEGF que trazido de aplicações da clínica oncológica tem sido relacionado a bons re-

sultados anatômicos e funcionais em retinopatia diabética .

INIBIDORES DA PKC: RUBOXISTAURIN^{24,36}.

Estudos mostraram a normalização do fluxo sanguíneo retiniano, diminuição da neovascularização, do edema macular e da progressão da retinopatia.

CORTICOSTERÓIDES

Anti-inflamatórios com propriedade para diminuir a ação do VEGF e citocinas responsáveis pela manutenção do processo inflamatório. Seu uso tem sido implementado em casos refratários ao tratamento por fotocoagulação. Aplicação intra-vítrea de triamcinolona 4mg /0.1ml, melhora o edema macular e a acuidade visual. Os efeitos colaterais mais importante são o aumento da pressão intra-ocular e catarata^{24,31,34}.

Outros tratamentos estão sendo abordados em estudos experimentais, como por exemplo, o uso do fator derivado do epitélio pigmentado (PEDF), do qual tem sido demonstrado que é benéfico na medida em que inibe a angiogênese na RD³².

A maioria dos pacientes procura tratamento já em fase avançada da doença. Para que se diminua a incidência e progressão da RD é necessária maior conscientização da doença por parte dos oftalmologistas, endocrinologistas, autoridades públicas e dos próprios pacientes diabéticos.

CONCLUSÃO

A RD é causa de grande morbidade para os pacientes com DM, além disso, trata-se de um importante ônus social e econômico para o sistema de saúde. O tratamento clínico da RD exige controle rigoroso das alterações metabólicas, que nem sempre é bem sucedido. Até o momento, a fotocoagulação é um meio comprovadamente eficaz na redução da perda de visão para retinopatia diabética periférica. Mais recentemente a aplicação do laser em associação às drogas anti fatores de crescimento tem apresentado bons resultados funcionais. O sucesso no tratamento depende da detecção precoce das lesões evitando a evolução para formas mais graves que implicam em maiores perdas visuais.

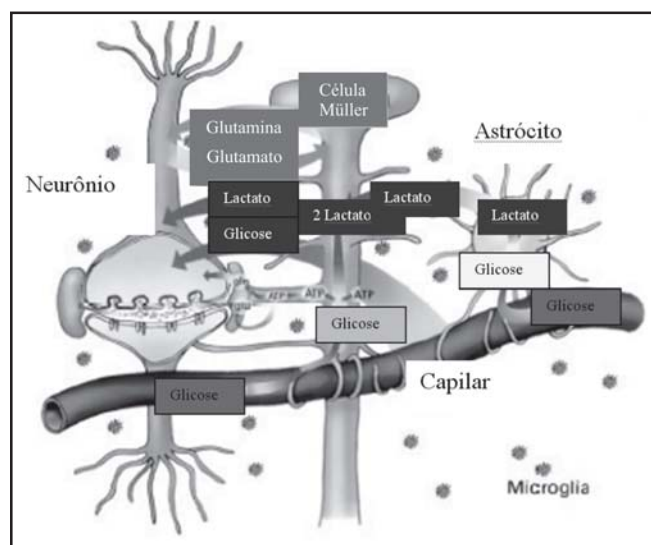


FIG 1- Interação metabólica (glicose, glutamato e lactato) entre a vascularização, astrócitos, células de Muller e neurônios. A glicose passa diretamente dos vasos sanguíneos para os neurônios. Nas células da glia e de Muller não é oxidada e sim convertida em lactato que é transportado de fora da glia para dentro dos neurônios. Glutamato e a glutamina sofrem interconversão entre a glia e os neurônios. Adaptado refs 36 e 47.

Referências

1. BOELTER M C; DE AZEVEDO M J; GROSS J L; LAVINSKY J. Fatores de risco para retinopatia diabética **Arq. Bras. Oftalmol** 2003 v.66 n.2: 745-49.
2. 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.
3. BOSCO A; LERÁRIO A C; SORIANO D; DOS SANTOS R F; MASSOTE P; GALVÃO D; FRANCOACH M; PURISCH S; FERREIRA A R Retinopatia diabética **Arq Bras Endocrinol Metab** Abril 2000, vol 49 nº 2.
4. FERRIS III FL. Diabetic retinopathy. **Diabetes Care** 1993; 16:322-5
5. KLEIN R, KLEIN BEK, MOSS SE, CRUICKSHANKS KJ. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy. **Arch Ophthalmol** 1994; 112:1217-28.
6. CORRÊA ZMS, FREITAS AM, MARCON IM. Risk factors related to the severity of diabetic retinopathy. **Arq Bras Oftalmol.** 2003; 66(6): 739-43.
7. OLK RJ, LEE CM. Diabetic retinopathy: practical management. Philadelphia, London: **Lippincott**; 1993. P.1-39.
8. ORCHY H. Characterization of early stages of diabetic retinopathy. Importance of the breakdown of the blood retinal barrier. **Diabetes Care** 1993;16:1212-3
9. ILELA MP, SAADI AK, PLETSCHE L, GIACOMET A. Inquérito entre pacientes e médicos sobre as estratégias aplicadas na prevenção e tratamento da retinopatia diabética. **Arq Bras Oftalmol** 1997; 60:152-5.
10. KANSKI J. Diabetic Retinopathy. In: Kanski J. **Clinical ophthalmology**. London: Butterworth-Heinemann; 1994. P.344-57.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Estatísticas. [online] [citado 2003 Março 3]. Disponível em URL: http://www.portalweb01.saude.gov.br/saude/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=132.
12. SCHELLINI SA, MORAES SILVA MRB, MORAES SILVA MA. Diabetes, retinopatia diabética e cegueira. **J Bras Med** 1994; 67:171-4.
13. SOUZA EC, ESTEVES JF, BROILO VR, DOMINGUES CG, LAVINSKY J. Retinopatia diabética não proliferativa. In: Abujamra S, Ávila M, Barsante C, Farah ME, Gonçalves JOR, Lavinsky J et al. editores. **Retina e vítreo: Clínica e cirurgia**. São Paulo: Rocca; 2000. p.485-99.
14. FONG, D.S. e cols. Retinopathy in Diabetes. **Diabetes Care**, vol 27, supplement 1, jan 2004, 84-7 .
15. WATKINS, P.J. Retinopathy. **BMJ** Abril 2003; 326:924-926.
16. FREITAS, A.M. e cols. Proteinúria como fator de risco para retinopatia diabética. **Arq Bras. Oftalmol.** 2002; 65: 83-7.
17. SCHEFFEL, R.S. e cols. Prevalência de Complicações Micro e Macrovasculares e de seus Fatores de Risco Em Pacientes Com Diabetes Melito Do Tipo 2 Em Atendimento Ambulatorial **Revista Assoc. Med. Bras.** 2004, 50 (3), 263-7.
18. CORRÊA, ZMS. E cols Aspectos patológicos da retinopatia diabética. **Arq. Bras. Oftalmol.** 2005;68(3):410-4.
19. EAGLE RC JR. The ocular pathology of diabetes mellitus. In: Rapuano CJ, ed. **Yearbook of Ophthalmology**. Philadelphia: Mosby, 1994. p.357-64.
20. JOUSSENA, POULAKI V. LE ML, KOIZUMI K, ESSER C, JANICKI II, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. **FASEB.** 2004;18(12):1450-2.
21. FONG, D. S. et al Diabetic Retinopathy. **Diabetes Care.** 2004; 27: 2540-49.
22. ATELLO LP, CAHILL MT, CAVALLERANO JD. Growth Factors and protein kinase C inhibitors as novel therapies for the medical management of diabetic retinopathy. **Eye.** 2004;18(2):117-25.
23. CIULLA, T.A. e cols. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. **Diabetes Care**, sep 2003 vol 26, 9.
24. CUNHA, L M. Retinopatia Diabética – Formas clínicas e tratamento. **Rev Ass Med Brasil**; nov-dez 1986, vol 32, 12-13.
25. SILVA, V B, TEMPORINI E R, MOREIRA FILHO D G, KARA-JOSÉ N. Tratamento da retinopatia diabética: percepções dos pacientes em Rio Claro (SP)-Brasil. **Arq.bras.Oftalmol.**2005;68(3):363-8.
26. MATTOS, AB; BONOMO P P O; FREITAS L L; FARAH M E, FLYNN H; PEREIRA M B. Facoemulificação, vitrectomia viia pars plana e implante de lente intraocular em olho com retinopatia diabética proliferativa. **Arq Bras.oftalmol.** May/june 2004; Vol.67 nº3 441-9.
27. MIELKE C, TYLLMANN C, VILELA M. Crioterapia no tratamento das complicações neovasculares associadas à retinopatia diabética e obstrução da veia central da retina **Rev.bras.Oftalmol** Mar.2001; 60(3):183-187.
28. ADLER AI, STEVENS R J, NEILA, STRATTON I M, BOULTON A J M., HOLMAN R R; **UKPDS 59: Hyperglycemia and Other Potentially Modifiable Risk Factors for Peripheral Vascular Disease in Type 2 Diabetes** **Diabetes Care** 25: 894-899.
29. SMITH LE, SHEN W, PERRUZZI C, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. **Nat Med** 1999;5:1390-1395.
30. KLEIN R, KLEIN BE, MOSS SE, CRUICKSHANKS KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. **Ophthalmology** 1995;102:7-16.
31. STEFÁNSSON E., FRANK R. N.; Diabetic Retinopathy **N Engl J Med** 2004; 350:2525-2526.
32. DAWSON DW, VOLPERT OV, GILLIS P, ET AL. Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis. **Science** 1999;285:245-248.
33. DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. **N Engl J Med** 1993; (14):1035-6.
34. AIELLO L, FONG D, FERRIS F, KLEIN R Diabetic Retinopathy **Diabetes Care** 2004; 2540-2553.
35. OHKUBO Y, KISHIKAWA H, ARAKI E, MIYATA T, ISAMI S, MOTOYOSHI S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. **Diabetes Res Clin Pract** 1995; 28: 103-117.
36. ANTONETTI DA, BARBER JÁ, BRONSON KS et al for JDRF DIABETIC RETINOPATHY CENTER GROUP Diabetic Retinopathy: Seeing Beyond Glucose-Induced Microvascular Disease. **Diabetes** 2006;8:2401-2411.
37. MASLAND RH: The fundamental plan of the retina. **Nat Neurosci** 2001;4:877– 886.
38. NATIONAL EYE INSTITUTE AND PREVENT BLINDNESS AMERICA. VISION PROBLEMS IN THE US: Prevalence of Adult Vision Impairment and Age-Related Eye Disease. Available at: <http://www.nei.nih.gov/eyedata/pdf/VPUS.pdf>. Accessed July 2006
39. WERNER JS, Eds. Cambridge, MA, MIT Press, 2004, p. 851.
40. CURCIO CA, SLOAN KR, KALINA RE, HENDRICKSON AE: Human photoreceptor topography. **J Comp Neurol** 1990;292:497–523.
41. MASLAND RH: The fundamental plan of the retina. **Nat Neurosci** 2001;4:877– 886.
42. GARDNER TW, ANTONETTI DA, BARBER AJ, LANQUE KF, LEVISON SW: Diabetic retinopathy: more than meets the eye. **Surv Ophthalmol** 2002;47 (Suppl.2):S253–S262.
43. BRISTOW EA, GRIFFITHS PG, ANDREWS RM, JOHNSON MA, TURNBULL DM: The distribution of mitochondrial activity in relation to optic nerve structure. **Arch Ophthalmol** 2002;120:791–796.
44. WANGSA-WIRAWAN ND, LINSSENMEIER RA: Retinal oxygen: fundamental and clinical aspects. **Arch Ophthalmol** 2003;121:547–557.
45. POURNARAS CJ: Retinal oxygen distribution: its role in the pathophysiology of vasoproliferative microangiopathies. **Retina** 1995;15:332–347.
46. ABU EL-ASRAR AM, DRALANDS L, MISSOTTEN L, AL-JADAAN IA, GEBOES K: Expression of apoptosis markers in retinas of human subjects with diabetes. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2004;45:2760 –2766.
47. BARBER AJ, LIETH E, KHIN SA, ANTONETTI DA, BUCHANAN AG, GARDNER TW Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes early onset and effect of insulin. **J Clin Invest** 1998;102:783–791.
48. MAGISTRETTI PJ, PELLERIN L, ROTHMAN DL, SHULMAN RG: Energy on demand. **Science** 1999;283:496–497.
49. GHIRLANDA G, DI LEO MA, CAPUTO S, CERCONI S, GRECO AV: From functional to microvascular abnormalities in early diabetic retinopathy. **Diabetes Metab Ver** 1997; 13:15–357.

50. BRESNICK GH: Diabetic retinopathy viewed as a neurosensory disorder. **Arch Ophthalmol** 1986;104:989 –990.
51. GREENSTEIN VC, SHAPIRO A, ZAIDI Q, HOOD DC: Psychophysical evidence for post-receptor sensitivity loss in diabetics. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 1992;33:2781–2790.
52. ADAMIS AP: Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? **Br J Ophthalmol** 2002; 86:363–365, 2002.
53. AICEDO A, ESPINOSA-HEIDMANN DG, PINA Y, HERNANDEZ EP, COUSINS SW: Blood-derived macrophages infiltrate the retina and activate Muller glial cells under experimental choroidal neovascularization. **Exp Eye Res** 2005; 81:38–47.
54. GERHARDINGER C, COSTAMB, COULOMBE MC, TOTH I, HOEHN T, GROSU P: Expression of acute-phase response proteins in retinal muller cells in diabetes. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2005; 46:349 –357.
55. OUSSEN AM, POULAKI V, MITSIADES N, CAI WY, SUZUMA I, PAK J, JU ST, ROOK SL, ESSER P, MITSIADES CS, KIRCHHOF B, ADAMIS AP, AIELLO LP: Suppression of Fas-FasL-induced endothelial cell apoptosis prevents diabetic bloodretinal barrier breakdown in a model of streptozotocin-induced diabetes. **FASEB J** 2003 :76 –78.
56. GARIANO RF, GARDNER TW: Retinal angiogenesis in development and disease. **Nature** 2005 ;438:960 –966.
57. SEIGEL GM, CHIU L, PAXHIAA: Inhibition of neuroretinal cell death by insulin-like growth factor-1 and its analogs. **Mol Vis** 2000; 6:157–163, 2000.
58. GREENBERG DA, JIN K: From angiogenesis to neuropathology. **Nature** 2005;438:954 –959.
59. KONDO T, KAHN CR: Altered insulin signaling in retinal tissue in diabetic states. **J Biol Chem** 2004; 279:37997–38006.
60. HUTTON W: Retinal microangiopathy without associated glucose intolerance. In **Diabetic Retinopathy**. Lynn JR, Snyder WB, Vaiser A, Eds. New York, Grune & Stratton, 1974.
61. JOHANSEN K: Diabetic angiopathy in a patient with normal glucose tolerance and plasma insulin response. **Am J Med** 1969;47:487–49.
62. MAGISTRETTI PJ, PELLERIN L, ROTHMAN DL, SHULMAN RG: Energy on demand. **Science** 1999; 283:496–49799.
63. AIELLO LP, GARDNER TW: Proliferative diabetic retinopathy: the growth factor paradigm. In **Diabetic Retinopathy**. Flynn HF, Smiddy W, Eds. San Francisco, CA, American Academy of Ophthalmology, 2000, p. 239–273.

Revisão encomendada em 05-2006

Recebida em 03-07-2006

Revisada em 17-07-2006

Aceita em 26-07-2006

RELATO DE CASOS

SÍNDROME DE SNEDDON E ENDOMETRIOSE. DESCRIÇÃO DE CASO E CONSIDERAÇÕES SOBRE A LITERATURA VIGENTE

LEONARDO SCHMIDT¹
CLAUDINE J. C. BURKIEWICZ¹
PAULO C PASTRO²
MARILIA BARRETO SILVA²
THELMA L SKARE²

Descritores: Endometriose, Acidente Cerebral Vascular, *Livedo Reticularis*, Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide
Key words: Endometriosis, Cerebral Vascular Disorders, *Livedo Reticularis*, Antiphospholipid Syndrome

Resumo

Descreve-se um caso de síndrome de Sneddon associada à presença de anticorpos antifosfolípidos em uma paciente jovem com endometriose. Os autores analisam a associação destas duas enfermidades. **Endocrinol diabetes clín exp 2006;4: 596-598.**

Abstract

We describe a patient with Sneddon's syndrome associated with antiphospholipid antibodies and endometriosis. The authors analyze the association of these two diseases. **Endocrinol diabetes clín exp 2006;4: 596-598.**

INTRODUÇÃO

Existe considerável evidência na literatura de que a endometriose se faz acompanhar de manifestações de autoimunidade^{1,4}. Casos de artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren e hipotireoidismo têm sido associados a esta patologia pélvica inflamatória, na qual existe um crescimento de tecido endometrial fora do útero¹. Distúrbios auto-imunes mais sutis, como presença de fator antinuclear, anticorpos anti-ribonucleoproteínas, consumo de complementos e presença de anticorpos anticardiolipinas, também têm sido detectados nesta enfermidade². Abrão e cols descreveram um aumento preferencial de anticorpos anticardiolipina do grupo IgM nestas pacientes³. Outros autores se preocuparam com o fato de que a presença destes auto-anticorpos possa contribuir para a falha reprodutiva encontrada na endometriose⁴.

Descrevemos aqui um caso de síndrome de Sneddon (SS) associada a endometriose numa paciente jovem para demonstrar a associação desta enfermidade com presença de auto anticorpos e chamar a atenção da comunidade de reumatologistas para esta associação, a qual não é muito reconhecida.

DESCRIÇÃO DE CASO

Paciente feminina, 22 anos, branca, casada é trazida pelos familiares ao Pronto Socorro do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba porque se encontrava afásica e hemiparética. Segundo familiares a paciente acordou, naquela manhã, com dificuldades para mobilizar o lado direito do corpo e para falar. Nos antecedentes mórbidos pessoais existia uma história de paralisia facial periférica há 1 ano. Os antecedentes obstétricos mostravam que ela era gesta I, para I, sem história de abortamentos. Fumava cerca de 10 cigarros por dia desde a adolescência.

Ao exame físico notava-se: Pressão arterial = 150X90 mm Hg; pulso=88; temperatura= 36°C. Ausculta de carótidas e vertebrais era normal. As bulhas cardíacas estavam rítmicas e normofonéticas e a ausculta pulmonar não tinha

particularidades. O abdome era plano, indolor e sem visceromegalias. Existia livedo reticularis em ambos os membros inferiores (Figura1). No exame neurológico encontrava-se afasia mista com predomínio de afasia de expressão e discreta dificuldade de compreensão. Existia hemiparesia de dimídio direito. As pupilas eram isocóricas e foto-reagentes. Reflexos tendinosos +/-simétricos; reflexo cutâneo plantar era indiferente à direita e em retirada à esquerda. No fundo de olho existia uma cicatriz de coriorretinite à esquerda sem outras lesões ativas.

A investigação laboratorial mostrou: hematócrito de 37%, leucócitos de 6.400/mm³ e 70.000 plaquetas/mm³. A VHS era de 57 mm na 1ª hora, creatinina de 1.06 mg/dl, látex <8 U/ml, FAN negativo, VDRL de ¼, com FTA Abs, negativo, KPTT de 42,9 segundos. Anti HIV, Hbs Ag e anti HCV eram negativos. Anticardiolipinas (aCl) IgG>120 GPL, aCl Ig M=19 MPL. Dosagens de anti-trombina 3, proteína C e proteína S estavam normais. Parcial de urina e RX de tórax também foram normais. Uma ecocardiografia mostrou fração de ejeção de 0,76; encurtamento percentual de 37% e uma válvula mitral com insuficiência moderada e vegetações no folheto posterior. Uma tomografia de crânio demonstrou isquemia aguda em região fronto-têmporo-parietal à esquerda (Figura 2). Hemoculturas foram negativas.

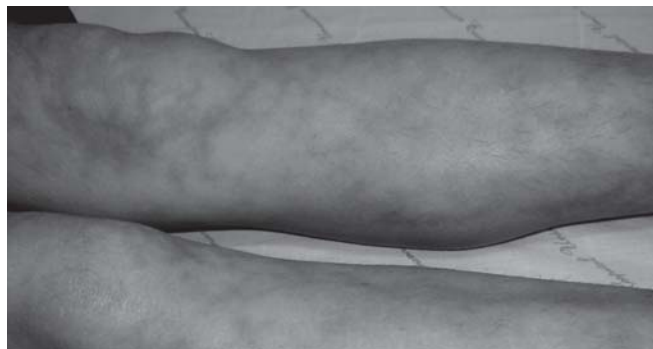


Figura 1- Livedo reticularis em membros inferiores.



Figura 2- TAC mostrando lesões isquêmicas em região fronto-têmporo-parietal.

¹Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Curitiba.

² Disciplina de Reumatologia da Faculdade Evangélica do Paraná - Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Curitiba.
E mail: tskare@onda.com.br

A paciente foi tratada com antihipertensivos (losartan) e anticoagulantes (inicialmente heparina, seguido de coumarínicos). Recuperou-se parcialmente dos distúrbios da fala e da paresia, sendo acompanhada ambulatorialmente pela reumatologia e pela fono-audiologia.

Nove meses depois do internamento a paciente passou a apresentar crises de dor abdominal intensa em cólicas acompanhada de náuseas e vômitos. Observou-se uma queda no hematócrito de 38% para 34.3%. Investigação mostrou uma massa em topografia de ovário direito com características mistas (sólidas e líquidas). Foi submetida a laparotomia exploradora sendo encontrado uma trompa avermelhada e congesta e um ovário com um cisto hemorrágico à direita, os quais foram retirados. O exame histopatológico do material revelou presença de endometriose em trompa e um cisto endometriótico com hemorragia em ovário à direita.

Atualmente (8 meses após a cirurgia) a paciente encontra-se assintomática do ponto de vista abdominal, porém ainda com hemiparesia à direita e afásica. Os títulos de anticardiolipinas continuam altos (aCl Ig G >100 GPL e aCl IgM de 6,8 MPL) e a anticoagulação oral vem sendo mantida.

DISCUSSÃO:

A SS é descrita como associação de acidentes vasculares cerebrais e livedo racemoso^{5,6}. Embora a descrição inicial da SS considere o livedo como racemoso, achados de livedo reticularis também têm sido atribuídos a esta síndrome⁷. O livedo racemoso caracteriza-se clinicamente por lesões cutâneas rendilhadas, irregulares, grandes e interrompidas ao passo que a forma de livedo reticularis é mais regular, tem um padrão mais nítido, violáceo e em formato de rede^{5,7}. Os achados neurológicos da SS compreendem acidentes vasculares transitórios, acidentes vasculares cerebrais, cefaléias, deterioração mental, convulsões e demência⁵. Embora a SS tenha sido descrita como uma doença que cursa com deterioração progressiva, este aspecto prognóstico não tem sido verificado por todos os autores⁵.

Em um subgrupo de pacientes com SS têm sido encontrados anticorpos antifosfolípidos sejam eles pertencentes à forma primária da doença ou à forma secundária^{7,8}. Os anticorpos antifosfolípidos estão associados não só com a SS mas com uma grande variedade de achados neurológicos os quais estão resumidos na Tabela 1.

sido descrita, em casos de tratamento com gonadotrofinas para infertilidade⁹.

Presença de anticorpos anticardiolipinas tem sido descrita em pacientes com endometriose junto com outras anormalidades do sistema imune, tais como presença do FAN, anticorpos anti-ribonucleoproteína, consumo de complementos e achados clínicos de fadiga crônica, fibromialgia, artralguas e mialgias^{1,2,3,7,10}. Segundo Pasoto e cols, pacientes com endometriose têm uma prevalência de queixas músculo-esqueléticas semelhante a dos pacientes com lúpus¹⁰. Sinaii e cols encontraram aumento na prevalência de hipotireoidismo, alergias, artrite reumatóide, síndrome de Sjögren e fibromialgia nestes pacientes¹.

Alterações imunes desempenham um papel no início e no desenvolvimento da endometriose. Acredita-se que o tecido endometrial ectópico resulta de implantação de células endometriais provenientes de um fluxo menstrual retrogrado⁴. Estas células não são destruídas porque, ou a paciente é geneticamente programada para não responder aos antígenos endometriais, ou porque o refluxo é tão abundante que se sobrepuja a capacidade de limpeza do sistema imune⁴. Além disto, estas células anômalas parecem ser protegidas pelo peritônio, o qual favorece sua permanência através da síntese de moléculas de adesão e de citocinas angiogênicas. As células não destruídas causam inflamação e ativação macrofágica. Os macrófagos ativadas apresentam antígenos endometriais às células T as quais cooperam com as células B para a síntese de auto-anticorpos⁴. Estrógenos facilitam a evolução da doença por favorecerem a proliferação das células endometriais e por diminuir a ação de células NK⁴. No tratamento da endometriose inclui-se a formação de um ambiente hipoestrogênico¹¹.

Não existe correlação entre a gravidade da endometriose e o grau de formação de auto-anticorpos mas tem sido encontrada uma correlação entre a presença destes auto-anticorpos, infertilidade e risco de abortamento⁴.

O conceito da associação entre endometriose e doenças auto-imunes como a do caso descrito é importante para o reumatologista quando se reflete sobre os seguintes tópicos:

- é fundamental que, no diagnóstico diferencial de artralguas, mialgias e presença de autoanticorpos, a endometriose seja considerada;
- o conhecimento da associação entre estas formas de

<ul style="list-style-type: none"> Doença cérebro-vascular (acidentes transitórios, isquêmicos, encefalopatia isquêmica aguda e trombozes cerebrais venosas); 	
<ul style="list-style-type: none"> Cefaléias; 	<ul style="list-style-type: none"> Distonia-parkinsoniana;
<ul style="list-style-type: none"> Síndrome "esclerose múltipla-like"; 	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome de Guillain Barre;
<ul style="list-style-type: none"> Perda auditiva neuro-sensorial; 	<ul style="list-style-type: none"> Disfunção cognitiva;
<ul style="list-style-type: none"> Síndromes oculares; 	<ul style="list-style-type: none"> Mielite transversa;
<ul style="list-style-type: none"> Coréia; 	<ul style="list-style-type: none"> Demência;
<ul style="list-style-type: none"> Epilepsia; 	<ul style="list-style-type: none"> Desordens psiquiátricas (depressão, psicoses).

Do ponto de vista fisiopatológico, estes achados neurológicos têm sido atribuídos à trombose ou embolia e, também, à ligação dos anticorpos com mielina⁹. É interessante notar que alguns destes achados neurológicos da síndrome dos anticorpos antifosfolípidos guardam relação com o perfil hormonal estrogênico da paciente como é o caso da coréia. Esta tem sido precipitada pelo uso de anticoncepcionais, gravidez ou puerpério⁹. A própria SS é de preponderância feminina (3 mulheres:1 homem) com um aumento de risco para eventos cerebrais isquêmicos durante gravidez e uso de anticoncepcionais⁹. Curiosamente a SS tem

doenças auto-imunes leva o clínico a estabelecer uma avaliação mais precisa das diferentes situações nosológicas que potencialmente afetam o paciente;

c) em pacientes com endometriose e falha reprodutiva é necessário que se estabeleçam os exatos mecanismos desta falha (se infertilidade pela endometriose ou abortamentos de repetição por antifosfolípidos) uma vez que as formas de tratamento são diferentes;

d) o papel favorecedor dos estrógenos necessita ser mais estudado tanto no contexto da endometriose como das manifestações neurológicas da síndrome dos anticorpos

antifosfolípidos;

e) interferências entre os tratamentos das duas patologias devem ser adequadamente apreciadas. No caso relatado, acreditou-se que o componente hemorrágico encontrado no local de implantação da endometriose foi favorecido pelo uso da anticoagulação usada para tratamento da SS.

Na descrição feita, os anticorpos anticardiolipina mantiveram-se positivos após a ressecção do foco de endometriose. Isto sugere que SS e endometriose são apenas doenças auto-imunes associadas e que não existe associação causal entre as mesmas.

Referências

1. SINAII N, CLEARY SD, BALLWEG ML, NIEMANN LK, STRATTON P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. **Human Reproduction** 2002; 17: 2715-24, 2002.
2. TAYLOR PV, MALONEY MD, SKERROW SM, NIP NM, PARMAR R, TATE G. Autoreactivity in women with endometriosis. **Br J Obstet Gynecol** 98: 680-4, 1991.
3. ABRÃO MS, PODGAEC S, MARTORELLI FILHO B, RAMOS LO, PINOTTI JÁ, OLIVEIRA RM. The use of biochemical markers in the diagnosis of pelvic endometriosis. **Human Reproduction** 12: 2623-7, 1997.
4. VINATIER D, DUFOUR P, OOSTERLYNCK D. Immunological aspects of endometriosis. **Human Reproduction Update** 2:371-84,1996.
5. BOESCH SM, PLÖRER AL, AUERAJ, AICHNER FT, FELBER SR, FEPP NT. The natural course of Sneddon syndrome: clinical and magnetic resonance imaging in a prospective six year observation study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 74:542-4, 2003.
6. SINHARAY S. Sneddon's syndrome: additional neurological features in antiphospholipid (Hugues') syndrome (letter). **Postgrad Med J** 79: 553, 2003.
7. SANGLE S, D'CRUZ DP, HUGUES GRV. Livedo reticularis and pregnancy morbidity in patients negative for antiphospholipid antibodies. **Ann Rheum Dis** 64:147-8, 2005.
8. SANNA G, BERTOLACCINI ML, CUADRADO MJ, KHAMASHTA MA, HUGUES GRV. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hugues) syndrome. **Rheumatology** 42: 200-13, 2003.
9. ELLIE E, MASSON J, JULIEN J, PARNEIX L, RIYER R, BEYLOT C. Gonadotrophins, livedo reticularis and strokes. **Stroke** 20: 1377-8,1990.
10. PASOTO SG, ABRÃO MS, VIANA VS, BUENO C, LEON EP, BONFA E. Endometriosis and systemic lupus erythematosus: a comparative evaluation of clinical manifestations and serological autoimmune phenomena. **Am J Reprod Immunol** 53:85-93, 2005.
11. NOTHINICK WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. **Fert Steril** 76: 223-31, 2001.

Recebido em 25-07-2006

Aceito em 29-07-2006

- 01** Serão publicados artigos originais, notas prévias, relatórios, artigos de revisão e de atualização em, língua portuguesa ou inglesa, devendo a ortografia portuguesa seguir a oficial. Poderão ser republicados artigos em condições especiais.
- 02** Os trabalhos em língua portuguesa devem vir acompanhados, pelo menos, por um título, unitermos e um resumo em língua inglesa para fins de cadastramento internacional. Resumos em outras línguas poderão ser anexados também, a critério do autor.
- 03** Os trabalhos recebidos pelo Editor serão analisados com a Assessoria do Conselho Editorial. Pequenas alterações de "copy desk" poderão ser efetivadas com a finalidade de padronizar os artigos, sem importarem em mudanças substanciais em relação ao texto original.
- 04** Os trabalhos devem ser encaminhados em disquetes e em duas vias impressas. O texto deve vir digitado em laudas contendo de 20 a 24 linhas e linhas com 70 a 75 espaços, com o objetivo de permitir à diagramação o cálculo do espaço necessário para cada artigo.
O **processador de texto utilizado deve ser qualquer programa compatível com Windows (Word, Write etc.)**. Deve ser assinalado no disquete qual o programa empregado e o nome do arquivo correspondente ao trabalho.
- 05** O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:
- título (com tradução para o inglês);
 - nome completo dos autores;
 - citação do local (endereço completo) onde fora realizado o trabalho;
 - títulos completos dos autores;
 - unitermos (ou "palavras-chave") em português e inglês;
 - resumo do trabalho em português, sem exceder um limite de 250 palavras;
 - introdução;
 - material ou casuística e método ou descrição do caso;
 - resultados;
 - discussão e/ou comentários (quando couber);
 - conclusões (quando couber);
 - summary (resumo em língua inglesa), consistindo na correta versão do resumo, não excedendo 250 palavras;
 - referências bibliográficas (como citados a seguir no item 08) em ordem alfabética;
 - as ilustrações anexas devem seguir regulamentação apropriada, descrita no item 07.
- 06** Caberá ao Editor julgar textos demasiadamente longos, suprimindo - na medida do possível e sem cortar trechos essenciais à compreensão - termos, frases e parágrafos dispensáveis ao correto entendimento do assunto. O mesmo se aplica às tabelas excessivamente extensas, que possam ser consideradas parcial ou totalmente dispensáveis.
Em trabalhos prospectivos, envolvendo seres humanos, é considerada fundamental a aprovação prévia por um Comitê de Ética, devendo o trabalho seguir as recomendações da Declaração de Helsinki. Os pacientes devem ter concordado com sua participação no estudo.
- 07** Ilustrações: constam de figuras e gráficos, referidos em números arábicos (exemplo: Fig. 3, Gráfico 7), sob a forma de desenhos a nanquim, fotografias ou traçados (ECG etc.). Quando possível deverão ser enviadas em forma original. Somente serão aceitas as ilustrações que permitirem boa reprodução. Não devem ser coladas no meio do texto do artigo e sim em folhas anexas com as respectivas legendas datilografadas na parte inferior da mesma (uma folha para cada ilustração). Deve tomar-se o cuidado de numerar cada ilustração no verso da mesma e indicar o correto lugar onde deve ser inserida. Tabelas e quadros serão referidos em números arábicos, constando sempre o respectivo título, de maneira precisa. As tabelas e quadros dispensam sua descrição no texto e têm a finalidade de resumir o artigo. As unidades utilizadas para exprimir os resultados (m, g, g/100, ml etc.) figurarão no alto de cada coluna. Caberá ao Editor julgar o excesso de ilustrações (figuras, quadros, gráficos, tabelas etc.), suprimindo as redundantes.
- 08** As referências bibliográficas devem seguir a ordem alfabética ou a ordem de aparecimento no texto. Constarão delas todos os autores citados no texto. Devem conter: nome do autor (inclusive de todos os colaboradores), título do trabalho, nome da revista abreviado de acordo com os critérios da World List of Scientific Periodicals (Buterwoths, Londres, 4ª edição, 1963-65), seguindo-se o número do volume, páginas inicial e final e ano. Quando se tratar de livro, deverão ser indicados o autor, título do livro (em itálico ou negrito), tradutor, firma editora, cidade em que foi publicado, volume, número da edição, ano de impressão, páginas inicial e final. Em se tratando de capítulo de livro, devem constar: nome do autor do capítulo, título do capítulo, seguido da palavra latina *in*, nome do autor da obra, título do livro e demais indicações referidas acima.
Exemplo de citação de trabalho publicado livro:
SKARE, T.L. **Reumatologia**: Princípios e Práticas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999; 260-262
Capítulo de Livro: RUCH, T.C. Somatic Sensation. In RUCH T.C et al **Neurophysiology**. Philadelphia Saunders 1963 ;330-332
Artigo de Periódico: GRUESSNER R.W.G, SUTHERLAND D.E.R, NAJARIAN J.S, et al. Solitary pancreas transplantation for non uremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. **Transplantation** 1997; 64: 1572-77.
- 09** Os nomes de medicamentos citados no texto (nomes de fantasia, oficiais, patenteados, químicos e siglas de pesquisa) devem obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde, segundo normas resumidas por KOROLKOVAS, A. - Nomenclatura Editorial Normativa - Nomes de fármacos (Drug Nomenclature). Rev. Bras. Clin. Terap. 5: 1976 (fevereiro).
- 10** Os autores receberão dez exemplares da edição em que seu trabalho foi publicado (a título de separatas), que lhe serão enviados diretamente ao local em que o trabalho fora realizado. Separatas deverão ser encomendadas e previamente combinadas com a Direção Comercial.
- 11** Os trabalhos que não se enquadrem nas normas acima ou que não se adequem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações que serão indicadas em carta pessoal do Editor.
Serão citadas as datas do recebimento do trabalho e aprovação do mesmo para publicação, a fim de salvaguardar os interesses de prioridade do autor. No caso de reencaminhamento do trabalho para adaptação às nossas normas de publicação, a data citada de recebimento será sempre a do primeiro encaminhamento do trabalho. O conteúdo dos artigos é de responsabilidade dos autores. Deverá ser sempre indicada a fonte obtida de recursos.
- 12** Será dada prioridade absoluta na publicação dos artigos e/ou notas que versarem sobre assuntos direta ou indiretamente relacionados à finalidade básica da **Revista Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental**.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DE MEDICINA DO PARANÁ

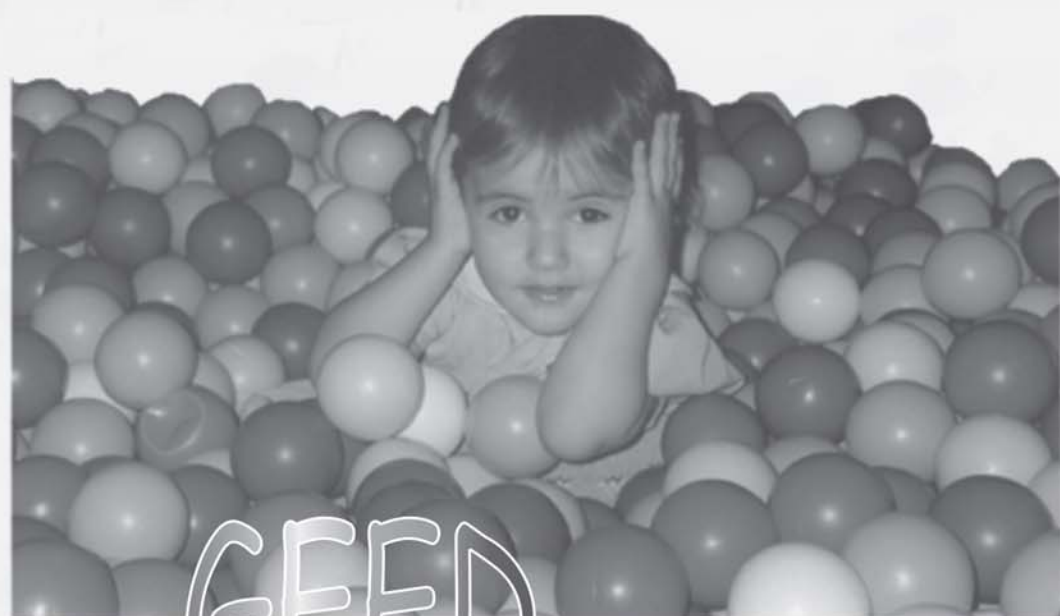
PROJETO DOCE

DIABETES OBJETIVANDO
CONTROLE E EDUCAÇÃO

MANEJO PRÁTICO DO
DIABETES



UNIDADE DE DIABETES
HOSPITAL - DIA



GEED

GRUPO DE ESTUDOS EM ENDOCRINOLOGIA
E DIABETES