



UNIVERSIDADE  
CATÓLICA PORTUGUESA | INSTITUTO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE

# MICROANGIOPATIA DIABÉTICA, SAÚDE ORAL E OFTALMOLOGIA: QUE RELAÇÃO?

*Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para obtenção do grau de  
mestre em Medicina Dentária*

Por

Francisca Castro Alpedrinha Ramos

Viseu, 2014





UNIVERSIDADE | INSTITUTO DE  
CATÓLICA | CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PORTUGUESA

# MICROANGIOPATIA DIABÉTICA, SAÚDE ORAL E OFTALMOLOGIA: QUE RELAÇÃO?

*Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para obtenção do grau de  
mestre em Medicina Dentária*

*Por*

Francisca Castro Alpedrinha Ramos

Sob a orientação de Professor Doutor João Leite-Moreira

E co-orientação de Professor Doutor Amândio Rocha-Sousa

Viseu, 2014



*Aos meus estimados pais*

*Ao meu querido irmão, Guilherme*

*Aos meus avós e padrinhos*



## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente aos meus pais, por todo o amor, apoio, compreensão e carinho não só ao longo de todo o meu percurso académico mas também na elaboração da presente monografia. Estiverem sempre comigo em todos os momentos e acompanharam de perto e ativamente o meu crescimento. A eles, o meu agradecimento, o meu orgulho, o meu exemplo a seguir.

Agradeço ao meu irmão e melhor amigo, Guilherme, por me ter sempre acompanhado nos momentos mais difíceis, e por me ter dado, através da sua enorme sensatez, os melhores conselhos. É sem dúvida, o melhor irmão.

Agradeço aos meus avós, pelo incentivo e apoio em termos académicos.

Agradeço aos meus amigos, os de Viana do Castelo e os de Viseu, que conheci durante os 5 anos em que estudei na Universidade Católica Portuguesa. Foram muito bons os momentos que vivemos e crescemos juntos e jamais me esquecerei da amizade e força que me deram durante o meu percurso.

Às minhas colegas de casa e amigas, Elodie, Margarida e Carolina que moraram comigo, que me conheceram bem e apoiaram sempre. Terei muitas saudades da vossa companhia, agora na nova etapa que irei percorrer.

Aos meus professores, por todos os ensinamentos que me deram, inspiração e amizade.

Agradeço ao meu orientador Professor Doutor João Leite-Moreira pela simpatia, cortesia, e por ter sido sempre um excelente professor. Pela enorme ajuda na realização desta monografia, o meu obrigado.

Ao meu co-orientador, Professor Doutor Amândio Rocha-Sousa, por ter aceite ajudar também na realização deste trabalho.



## Resumo

Existem várias patologias sistêmicas que podem predispor a um infecção oral, comprometendo a saúde oral.

Assim, torna-se fundamental o seu criterioso diagnóstico e tratamento.

A diabetes *mellitus* é uma doença metabólica complexa com uma elevada prevalência, morbidade e mortalidade e que apresenta, entre outras, manifestações orais e oculares.

Apesar das manifestações orais da diabetes *mellitus* serem várias, a complicação oral mais importante é a doença periodontal.

As manifestações oculares são decorrentes de complicações microvasculares resultantes de microangiopatia nos vasos sanguíneos, nomeadamente a retinopatia diabética. Importa sistematizar os mecanismos envolvidos na etiopatogenia desta complicação, que pode provocar a cegueira dos indivíduos, tanto com diabetes tipo 1 como tipo 2.

Torna-se importante a sistematização das relações existentes entre a diabetes *Mellitus* e doença periodontal bem como o acometimento ocular e oral da microangiopatia diabética, como complicação da diabetes *Mellitus*.

**Palavras-chave:** diabetes *mellitus*, microangiopatia diabética, retinopatia diabética e doença periodontal.



## **Abstract**

There are several systemic disorders that may predispose to oral infection, compromising oral health.

Thus, it becomes essential careful diagnosis and treatment of these pathologies.

Diabetes *mellitus* is a complex metabolic disease with high prevalence, morbidity and mortality, which has, among others, oral and ocular lesions.

Despite the oral manifestations of diabetes are several, the most important oral complication is periodontal disease.

Ocular manifestations are due to microvascular complications of microangiopathy in blood vessels, including diabetic retinopathy. It systematizes the mechanisms involved in the pathogenesis of this complication, which can cause blindness of individuals with both type 1 diabetes and type 2.

It's importante to systematize also, the relationship between diabetes mellitus and periodontal disease and the ocular and oral lesions of diabetic microangiopathy as a complication of diabetes *mellitus*.

**Keywords:** diabetes *mellitus*, diabetic microangiopathy, diabetic retinopathy and periodontal disease



## **Lista de abreviaturas**

DM – Diabetes *Mellitus*

OMS – Organização Mundial de Saúde

ADA – Associação de Diabetes Americana

VSCMs – células vasculares do músculo liso

NO – Óxido Nítrico

EDHF - Fator de hiperpolarização derivado do endotélio

ND – Nefropatia Diabética

PGI<sub>2</sub> - Prostaciclina

ET-1 - Endotelina-1

ROS - Espécies de oxigênio reativas

AGEs – Produtos finais de glicação avançada

UAE - Urinary Albumine Excretion

eNOS - Sintase endotelial do óxido nítrico

NB – Neuropatia Diabética

RD – Retinopatia Diabética

WESDR - Wiscousin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

DCCT - Diabetes Control and Complication Trial

UKPDS - United Kingdom Prospective Diabetes Study

IECAs – Inibidores da Enzima de Conversão da Aldosterona



# Índice

Agradecimentos .....	III
Resumo .....	V
Abstract.....	VII
Lista de abreviaturas .....	IX
INTRODUÇÃO.....	1
REVISÃO DA LITERATURA .....	3
Diabetes <i>Mellitus</i> .....	3
Definição.....	3
Classificação .....	3
DM tipo 1 .....	4
DM tipo 2.....	4
DM gestacional .....	5
Diagnóstico .....	5
Manifestações clínicas .....	5
Manifestações orais.....	6
Infeções fúngicas.....	7
Disfunção salivar/ xerostomia.....	7
Alteração de paladar .....	8
Alteração da cicatrização .....	8
Cárie dentária .....	8
Anatomia do Periodonto.....	9
Doença periodontal .....	12
Complicações crónicas .....	13
Mecanismos associados .....	14
Interações entre a Glicose e endotélio.....	15
Disfunção endotelial.....	18
Stress oxidativo .....	18
Impacto da DM na vasculatura.....	19
Interações entre a glicose e macrófagos .....	19
Ativação da proteína cinase C.....	20
Interações entre a glicose e células do músculo liso .....	20

Complicações Vasculares .....	21
Angiopatia diabética.....	21
Microangiopatia diabética.....	22
Definição .....	22
Disfunção microvascular.....	22
Nefropatia diabética .....	23
Definição .....	23
Manifestações clínicas.....	23
Fatores de risco.....	25
Classificação e Diagnóstico .....	25
Fisiopatologia.....	26
Prevenção e Tratamento .....	27
Neuropatia diabética .....	29
Fatores de risco.....	29
Classificação.....	29
Fisiopatologia.....	30
Anatomia do globo ocular.....	31
Esclera .....	31
Trato úveal.....	31
Retina .....	31
Estrutura da retina .....	32
Especialização funcional de sistemas de cones e bastonetes .....	33
Superfície da retina.....	34
Vascularização da retina.....	34
Retinopatia diabética.....	36
Fatores de risco.....	36
Fisiopatologia.....	38
Classificação.....	42
Retinopatia Diabética Não Proliferativa .....	43
Edema Macular .....	44
Retinopatia Diabética Proliferativa .....	46
Diagnóstico.....	47
Exames de diagnóstico .....	47

Tratamento .....	49
Prevenção .....	52
Prevenção de fatores de risco modificáveis .....	53
Rastreio.....	53
Outras complicações oftalmológicas da DM .....	54
Catarata.....	54
Fatores de risco e fisiopatologia.....	55
Tratamento .....	56
Glaucoma .....	56
Glaucoma neovascular .....	57
DISCUSSÃO .....	59
CONCLUSÕES .....	67
BIBLIOGRAFIA .....	69



## **Índice de tabelas**

Tabela1 - Mecanismos implicados nas complicações macrovasculares e microvasculares da DM (15, 44). .....	14
Tabela 2- Diferenças entre endotélio saudável e endotélio disfuncional (44).....	19
Tabela 3 - Classificação Clínica Internacional (78). .....	42
Tabela 4 Classificação Clínica Internacional / Graus de gravidade do Edema macular (78). .....	45
Tabela 5 - Recomendações de exame oftalmológico em pacientes com DM (92).....	54



## **Índice de ilustrações**

Ilustração 1– Globo ocular .....	32
Ilustração 2 - Retinografia compatível com RDNP, microaneurismas (seta) (88).....	43
Ilustração 3 - Angiografia com fluoresceína compatível com RDNP e edema macular (87) .....	45
Ilustração 4 - Angiografia com fluoresceína compatível com RDP. As setas indicam formação de novos vasos no disco e noutra lugar (NVD e NVE) (86).....	46



# INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), saúde oral consiste em estar livre de dor crónica oro-facial, cancro oral ou orofaríngeo, úlceras orais, malformações congénitas, doença gengival, cáries, perdas de dentes e distúrbios que afetam a cavidade oral (1).

Existem várias patologias sistémicas com claras manifestações orais e oculares, sendo fundamental o seu correto diagnóstico e tratamento.

A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença metabólica complexa caracterizada por hiperglicemia resultante de defeitos na ação e/ou secreção de insulina (2).

A sua elevada prevalência e aumento de morbilidade e mortalidade é maioritariamente atribuída a complicações vasculares da doença, nomeadamente doenças vasculares, cardiovasculares, cegueira, amputação e diálise renal (3, 4).

Deste modo, o principal objetivo de atuação clínica da DM é a prevenção das complicações vasculares a longo prazo (5).

Estas complicações podem ser macrovasculares e microvasculares. As macrovasculares incluem doença arterial coronária, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica e as microvasculares podem manifestar-se como retinopatia, nefropatia e neuropatia, e que afetam, respetivamente, o globo ocular, rins e o sistema nervoso periférico (5-8).

Aproximadamente 60% dos pacientes com DM desenvolvem retinopatia após 15-20 anos.

A retinopatia diabética (RD) é uma complicação microvascular da DM, não podendo ser vista apenas como uma manifestação de dano microvascular na retina mas sim como uma doença progressiva multifatorial com uma patogenia complexa.

A RD pode ser dividida em dois estadios com grau crescente de severidade: o não proliferativo e o proliferativo. Em paralelo com o estadio proliferativo, o edema macular diabético é uma causa importante de perda de visão em pacientes com DM (9).

A deteção precoce da RD pode prevenir a perda de visão severa e a cegueira.

As opções de tratamento da RD passam por controlo glicémico, da pressão arterial e lipídico num estágio inicial da doença e terapia ocular a laser, vitrectomia e uso de esteróides, num estágio mais avançado (10).

É importante salientar o comprometimento ocular enquanto complicação da DM. Para além da retinopatia diabética, o paciente diabético pode apresentar outras patologias oculares, de que são exemplo a catarata, o glaucoma e lesões na córnea recorrentes (11).

Diversos estudos relatam os benefícios de um intensivo controle glicêmico e da pressão arterial tendo em vista a diminuição da incidência e progressão das complicações diabéticas microvasculares tanto na DM tipo 1 como no tipo 2 (3).

O fator etiológico que serve de base para as complicações da DM é o estado de hiperglicemia prolongada (12, 13).

De fato, a hiperglicemia induz um conjunto de processos bioquímicos com implicações patogênicas importantes, que conduzem a uma expressão genética alterada (14, 15).

Destes mecanismos destacam-se, entre outros, o stress oxidativo, a produção de produtos finais de glicação avançada (AGEs) e a ativação da proteína C.

Assim, células de vários tecidos ou órgãos, nomeadamente as células endoteliais, pericitos (células de suporte capilar), células Müller da retina, podócitos dos glomérulos renais, neurónios e células de Schwann (células produtoras de mielina) são susceptíveis a danos induzidos por hiperglicemia (15).

Ainda, as alterações estruturais mais significativas das complicações microvasculares da DM são o espessamento das paredes dos capilares, retina, miocárdio, pele e músculo, resultando em microangiopatia diabética.

Para além das complicações mencionadas, vários estudos indicam que a DM está associada ao aumento da prevalência e severidade da doença periodontal. Assim, a periodontite é considerada a sexta maior complicação da DM, a par de outras cinco: a retinopatia, neuropatia, nefropatia, doença macrovascular e alteração na cicatrização (4, 16).

A doença periodontal apresenta-se como consequência de um conjunto de infeções locais na cavidade oral, resultantes da destruição irreversível do periodonto ou estruturas de suporte, apresentando-se como uma das maiores causas de perda dentária em adultos (17-19).

Importa sistematizar as relações existentes entre a diabetes *mellitus* e doença periodontal bem como o acometimento ocular e oral da microangiopatia diabética, como complicação da diabetes *mellitus*.

# REVISÃO DA LITERATURA

## **Diabetes *Mellitus***

### **Definição**

A diabetes *mellitus* (DM) abrange um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultante de defeitos na produção e/ou secreção de insulina, hormona que é produzida pelas células  $\beta$  do pâncreas (20).

Os fatores que contribuem para a hiperglicemia podem incluir redução da secreção de insulina, diminuição da utilização e aumento da produção de glicose (21, 22).

Esta desregulação metabólica e estadios de hiperglicemia crónica na DM estão associadas a danos a longo prazo. Estes danos passam por uma disfunção e falência em diversos órgãos e tecidos, em especial, os olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (20), provocando diversas complicações macro e micro vasculares (2).

Segundo a OMS, a DM afeta atualmente cerca de 220 milhões de pessoas em todo o mundo com um aumento crescente da sua prevalência (23).

### **Classificação**

A classificação da DM baseia-se no processo patogénico que acarreta a hiperglicemia, colocando de parte critérios como a idade de apresentação da patologia e o tipo de tratamento. Assim, a DM é dividida em dois tipos principais: o tipo 1 e o tipo 2, cujas etiopatogénias são manifestamente diferentes (22).

## **DM tipo 1**

Esta forma de diabetes, apresenta uma prevalência de 5-10% entre os diabéticos e afeta pacientes com menos de 30 anos, sobretudo crianças e adolescentes. É deste modo, o tipo de diabetes mais associado a pacientes jovens.

O seu estabelecimento é na generalidade dos casos abrupto, podendo levar a cetoacidose e a flutuação elevada dos níveis plasmáticos de glicose.

Os pacientes que padecem de DM tipo 1 encontram-se também propensos a desenvolver outras patologias auto-imunes nomeadamente doença de Addison, de Graves e tiroidite de Hashimoto (24).

Resulta da destruição de causa auto-imune ou idiopática das células  $\beta$  que se localizam nas ilhas de Langerhans do pâncreas e que leva à deficiência absoluta de insulina (25).

O tratamento passa assim unicamente por administração subcutânea de insulina, exercício físico regular e alimentação equilibrada (21).

No entanto, esta mesma destruição das células pancreáticas depende da idade do paciente, ou seja, num paciente jovem o grau de destruição é mais rápido, ao passo que num adulto é mais lento (22).

## **DM tipo 2**

Este tipo apresenta uma prevalência de 90-95% entre os diabéticos e afeta mais adultos com obesidade, com hipertensão e dislipidémia. Estes pacientes apresentam resistência e deficiência relativa à insulina e não necessitam de tratamento com insulina para a sua sobrevivência (24).

O estabelecimento deste tipo é mais gradual do que o tipo 1 e o risco de acometimento aumenta com a idade e com a falta de exercício físico, sendo a predisposição genética um fator de risco importante (25).

## **DM gestacional**

Este tipo ocorre quando a intolerância à glicose se inicia durante a gravidez, sendo que os filhos apresentam risco acrescido de obesidade e de apresentarem diabetes em adultos (25).

A mulher grávida, apresenta risco acrescido também de desenvolver DM tipo 2, mais tarde na sua vida.

Um estudo recente demonstrou que o tratamento da DM gestacional reduz significativamente a morbidade e mortalidade perinatal (26).

## **Diagnóstico**

De acordo com a nova classificação da DM da Associação de Diabetes Americana (ADA), os critérios de diagnóstico são os seguintes:

- Níveis de glicose casuais no plasma  $\geq 200$  mg / dl em indivíduos com sintomas clássicos, como poliúria (micção excessiva), polidipsia (sensação de sede excessiva) ou perda de peso inexplicada. (Casual é definido como a qualquer hora do dia, independentemente do tempo desde a última refeição);
- Níveis de glicose no sangue em jejum  $\geq 126$  mg / dl, sem nenhuma ingestão calórica por pelo menos 8 horas;
- Níveis de glicose no sangue  $\geq 200$  mg / dl, 2 h depois de injeção de 75 g de glicose durante um teste de tolerância de glicose oral (24).

## **Manifestações clínicas**

Os sintomas e sinais clínicos da DM passam por poliúria, polidipsia, polifagia (excessiva ingestão de alimentos) e perda de peso (25).

As cinco complicações principais da DM são a retinopatia, neuropatia, nefropatia, doença macrovascular e alteração na cicatrização, que são o resultado da hiperglicemia prolongada.

Recentemente, é considerada como sexta complicação a doença periodontal (27).

## **Manifestações orais**

Apesar de muitas patologias sistêmicas terem repercussões na saúde oral, mais concretamente na cavidade oral, através de múltiplas manifestações, a presente tese foca as manifestações específicas da DM e da micro angiopatia diabética.

Um grande número de alterações na cavidade oral está presente aquando da DM ou derivam da mesma, sobretudo quando o paciente não apresenta um controlo glicémico adequado (24).

Assim, sumariamente, as alterações na cavidade oral que são mais frequentemente observadas em pacientes com DM são: aumento da taxa de cárie dentária, aumento da prevalência e severidade de doença periodontal, alterações na cicatrização, síndrome de boca ardente, disfunção do fluxo salivar (xerostomia) e infeções oportunistas (2).

Ainda, estudos demonstram um aumento de prevalência de língua fissurada, glossite migratória benigna e aumento de infeções fúngicas (nomeadamente infeção por *cândida albicans*): glossite rombóide mediana, estomatites, queilite angular e candidíase pseudomembranosa.

Em relação a lesões potencialmente malignas alguns autores encontraram as seguintes associações com a DM: leucoplasia, eritroplasia e liquen plano (2, 28).

Foram identificadas ainda, várias alterações nos tecidos moles, como fibroma, úlceras traumáticas e aumento da glândula parótida (28).

## **Infeções fúngicas**

Estudos demonstram que pacientes com DM apresentam maior suscetibilidade a infecções fúngicas, do que pacientes sem a patologia. A candidíase oral constitui uma manifestação de um estágio imunocomprometido por *cândida albicans*, espécie de cândida mais prevalente na cavidade oral (29, 30).

Ainda, a diminuição do fluxo salivar é outro fator de risco para a candidíase oral (31).

A mucodermite é uma infecção fúngica grave e sistêmica, que pode ocorrer em pacientes com DM mal controlada, sendo que o envolvimento oral passa por ulceração e necrose no palato (24).

## **Disfunção salivar/ xerostomia**

A saliva desempenha um papel fundamental para a manutenção da saúde da cavidade oral. É produzida pelas glândulas salivares major (parótida, submandibular e sublingual) e numerosas outras glândulas salivares minor (32).

Apresenta várias funções: regular o pH neutralizando os ácidos, ou seja, possui uma capacidade tampão, inibe a desmineralização do esmalte dentário, favorecendo a sua remineralização, recicla o flúor que é ingerido e ainda contribui para a diminuição da proliferação bacteriana (33, 34).

A saliva pode encontrar alterações no seu fluxo, sendo a disfunção salivar associada a pacientes com diabetes.

Um estudo, levado a cabo em 2001, teve como objetivo avaliar a prevalência da hipossalivação e xerostomia (boca seca) e a relação entre disfunção salivar e as complicações da DM. O estudo era constituído por um grupo com DM tipo 1 e um grupo de controlo, sem a patologia. As conclusões foram que a disfunção salivar era mais prevalente em pacientes com DM do que no grupo de controlo, e com maior incidência em pacientes que desenvolveram neuropatia (32).

Outros estudos demonstram que 40 a 60% dos pacientes com DM apresentam xerostomia.

Ainda, pacientes com DM e xerostomia apresentam maior predisposição a infecção no periodonto bem como perda de dentes (32).

Um mau controlo da glicose condiciona a estimulação da parótida, diminuindo a taxa de fluxo salivar e pode provocar o seu aumento de volume em 48% dos pacientes com DM (24).

### **Alteração de paladar**

Os fatores que contribuem para esta alteração passam pela existência de um distúrbio endócrino ou metabólico pré-existente, como é o caso da DM e ainda presença de disfunção salivar. Esta alteração é mais frequente em pacientes com um mau controlo glicémico, e é agravada em pacientes com neuropatia associada (32).

### **Alteração da cicatrização**

Mecanismos como a diminuição da vascularização, do fluxo sanguíneo e da produção de fatores de crescimento e de coagulação estão presentes para a contribuição de um maior tempo de cicatrização na mucosa de pacientes com DM (32).

### **Cárie dentária**

A cárie dentária é uma doença infecciosa, cuja prevalência é de 60 a 90% tanto em adultos como em crianças (35).

Apresenta etiologia multifatorial, uma vez que se manifesta perante uma conjugação de múltiplos fatores: flora microbiana presente na cavidade oral, tipo de alimentação, pH da saliva, higiene oral, disponibilidade de flúor, susceptibilidade dos dentes, tempo de contacto dos açúcares com as bactérias orais, nível socioeconómico,

nível de educação, cuidado com a cavidade oral, e outras características do estilo de vida (36).

Vários estudos demonstram que é mais comum e mais severa em pacientes diabéticos e cujo controlo glicémico é deficitário. (35)

Ainda, este controlo glicémico deficitário encontra-se associado também a xerostomia e disfunção salivar, que predispõem a cárie dentária.

A saliva desempenha um papel protetivo fundamental através dos seus constituintes e propriedades, nomeadamente o seu pH, cálcio, fosfato, flúor e uma ótima taxa de fluxo. Estudos epidemiológicos demonstram que elevados níveis de cálcio, fosfato e flúor na placa bacteriana podem inibir a propensão de cárie (37).

Um elevado nível de fluxo salivar bem como um nível elevado de cálcio, fosfato e flúor na saliva são fatores importantes de prevenção de cárie particularmente em pacientes com DM tipo 2 (35).

O flúor desempenha um papel fundamental de manutenção do equilíbrio iónico do cálcio e fosfato da estrutura dentária e aumenta o pH salivar até um nível protetor. Na presença de uma concentração elevada de flúor, o cálcio encontra-se sobre a forma de cálcio fluorapatite, forma esta mais resistente à desmineralização (38).

Muhammad Jawed *et al*, examinou os fatores salivares em 398 pacientes com DM tipo 2 e 395 pacientes (grupo controlo) sem diabetes, apresentando ambos os grupos cárie dentária. Concluiu que um decréscimo do fluxo salivar, acompanhado de um controlo glicémico deficitário e aumento significativo de HbA1c (hemoglobina glicada, presente normalmente nos eritrócitos) está associado a um elevado número de dentes com cárie (35).

## **Anatomia do Periodonto**

O periodonto normal constitui o apoio necessário para a manutenção dos dentes em função. Consiste em quatro tecidos, que revestem e suportam o dente: gengiva, ligamento periodontal, cimento e osso alveolar. Cada um destes componentes é distinto

quanto à localização, arquitetura tecidual, composição bioquímica, composição química, no entanto todos eles atuam em conjunto.

Assim, qualquer alteração patológica num destes componentes origina repercussões na manutenção, reparação ou regeneração dos restantes componentes (39).

## **Gengiva**

A gengiva normal recobre o osso alveolar e a raiz do dente a nível coronal, ou seja, circunda os dentes. Divide-se anatomicamente em marginal, inserida e gengiva interdental.

A gengiva marginal, ou não inserida, é a porção terminal ou borda da gengiva que circunda o dente, em forma de colarinho.

A gengiva inserida é contínua com a gengiva marginal, é firme, resiliente, de textura ponteadada e firmemente ligada ao periósteo do osso alveolar subjacente.

A gengiva interdentária ocupa o contorno ou ameia gengival e consiste no espaço interproximal sob a área de contacto interdentário (40).

## **Características clínicas**

Em termos histológicos a gengiva é composta por epitélio pavimentoso estratificado e uma porção central subjacente de tecido conjuntivo.

Apresenta coloração rosa coral, contorno plano na gengiva interdentária e festonado na gengiva marginal, consistência firme e resiliente (39).

## **Ligamento periodontal**

O ligamento periodontal é composto por um tecido conjuntivo muito vascularizado e altamente celular que circunda a raiz e a liga à parede interna do osso

alveolar. Apresenta espessura média de 0,2 mm, podendo ocorrer algumas variações. O espaço periodontal é diminuído ao redor de dentes que não se encontram em função e em dentes não erupcionados, sendo aumentado em dentes sujeitos a hiperfunção (40).

Os elementos mais importantes do ligamento periodontal são as fibras principais, fibras estas colagêneas, dispostas em feixes que seguem um curso ondulado quando vistas num corte longitudinal.

Apresenta várias funções, nomeadamente física, formadora, remodeladora, nutricional e sensorial (39).

### **Cimento**

O cimento é um tecido mesenquimal calcificado e avascular que forma a camada mais externa da raiz anatômica. Há dois tipos principais de cimento radicular: acelular e celular. Ambos consistem numa matriz interfibrilar calcificada e fibrilas colagêneas.

O cimento acelular é o primeiro a ser formado, não contém células e é formado antes dos dentes alcançarem o plano oclusal. É constituído maioritariamente por fibras de Sharpey, que são produzidas pelos fibroblastos.

O cimento celular é menos calcificado que o cimento acelular, é formado após os dentes alcançarem o plano oclusal, é irregular e contém células que comunicam por espaços entre elas formando lacunas, numa rede de canalículos (40).

### **Osso alveolar**

O processo alveolar é a porção da maxila e da mandíbula que forma e suporta os alvéolos dentários. É formado quando o dente erupciona para promover inserção óssea para o ligamento periodontal em formação. Em situações de perda dentária este desaparece gradualmente (39).

## **Doença periodontal**

A doença periodontal constitui um grupo de infeções bacterianas e inflamatórias, a gengivite e a periodontite, e que resultam na destruição de tecido ósseo de suporte (periodonto), incluindo a gengiva, osso alveolar e dentes.

Acredita-se que a DM promove o desenvolvimento de periodontite através da resposta inflamatória exacerbada à microflora periodontal e devido às alterações microvasculares do estágio de hiperglicemia (28).

A gengivite apresenta-se como a doença periodontal na sua forma mais leve, com uma prevalência de 50-90% e que pode ser reversível com uma correcta e efetiva higiene oral. É causada pelo biofilme bacteriano (placa dentária) que se acumula nos dentes e adjacente à gengiva, na rotina diária de qualquer indivíduo (39).

Apresenta como característica, a presença de um intenso infiltrado inflamatório na gengiva. Se não for corretamente diagnosticado e tratado, esta reação inflamatória pode-se estender ao ligamento periodontal e osso alveolar, resultando em lesões irreversíveis no periodonto que podem culminar em perda de dentes (41).

Neste caso, o diagnóstico já é referente a uma periodontite, que é distinguível de gengivite pela perda de inserção de tecido conjuntivo, que é clinicamente detetável e irreversível. Isto geralmente é acompanhado pela formação de bolsa periodontal e mudanças na densidade e altura do osso alveolar subjacente (42).

A destruição tecidual deve-se ao colapso das fibras de colagénio do ligamento periodontal, resultando na formação de uma bolsa periodontal entre a gengiva e o dente (43).

A presença contínua de sangramento à sondagem constitui um indicador confiável da presença de inflamação e de uma consequente perda de inserção na área com sangramento (39).

Periodontite mais severa pode resultar na perda total dos dentes, dor, desconforto e problemas na mastigação. A periodontite crónica do adulto é a forma mais comum de doença periodontal (40).

O fator etiológico considerado principal é a placa bacteriana com predominância de bactérias anaeróbias gram-negativas (42).

### **Tipos de periodontite**

A periodontite crónica é o tipo mais comum de periodontite, com maior prevalência em adultos que em crianças. Encontra-se associada à acumulação de placa e cálculo e apresenta um curso de progressão de lento a moderado, com alguns períodos de destruição rápida. Pode ser considerada localizada quando menos de 30% das áreas avaliadas demonstram quer perda óssea, quer perda de inserção, ou generalizada, quando acomete uma área maior que 30%. Ainda, pode também ser descrita como leve, moderada ou grave, com base na quantidade de perda de inserção (39).

A periodontite agressiva apresenta características distinguíveis da periodontite crónica em três aspetos fundamentais: rápida taxa de progressão da doença, ausência de grandes acumulações de placa e cálculo, e fatores genéticos associados. Geralmente afeta indivíduos jovens, na fase da puberdade ou logo após a mesma, e durante a segunda e terceira década de vida.

A gengiva apresenta-se como a primeira estrutura a ser afetada pela formação de placa bacteriana, sendo que a resposta inflamatória pode causar destruição tecidual em 3-4 dias (40).

### **Complicações crónicas**

As complicações crónicas da DM manifestam-se em vários sistemas orgânicos e são responsáveis pela maior parte da morbilidade e mortalidade que se associam a esta patologia.

Este tipo de complicações, de carácter crónico e tardio, podem ser divididas em vasculares e não vasculares.

As complicações vasculares, que se manifestam por angiopatias, subdividem-se em microvasculares (retinopatia, neuropatia e nefropatia) e macrovasculares (coronariopatia, doença arterial periférica, doença cerebrovascular).

As não vasculares incluem gastroparesia, infecções e alterações cutâneas (22).

## Mecanismos associados

A hiperglicemia tem a função de promover complicações macrovasculares e microvasculares por vários mecanismos que se encontram sistematizados na tabela 1. O aumento das concentrações de glicose ativam o fator-kB, um mediador chave que regula genes pró-inflamatórios e pró-ateroscleróticos nas células endoteliais, células vasculares do músculo liso (VSMCs) e macrófagos. Assim, os mecanismos associados passam pelo efeito da glicose nestes três diferentes tipos celulares (15).

**Tabela 1** - Mecanismos implicados nas complicações macrovasculares e microvasculares da DM (15, 44).

<b>Tipos celulares</b>	<b>Mecanismos</b>
Endotélio	Ativação de NK-kB Diminuição de produção de óxido nítrico Aumento de espécies de oxigénio reativas Aumento de metabolitos prejudiciais (peroxinitrito e nitrotirosina) Aumento de produtos de peroxidação lipídica Aumento de produtos de glicação (AGEs) Diminuição de células relaxadoras dependentes de endotélio
Macrófagos derivados de monócitos	Aumento de IL-1, IL-6, CD36, MCP-1 Ativação da proteína cinase C
Células vasculares do músculo liso	Aumento da proliferação Aumento da migração para a camada íntima

	Alteração dos componentes da matriz (condroitina) Aumento da degradação da matriz (elastina) Aumento de glicação não enzimática do colagénio Aumento de espécies reativas de oxigénio
--	--

### **Interações entre a Glicose e endotélio**

O endotélio é uma mono-camada celular que recobre o lúmen dos vasos sanguíneos. Esta localização anatomicamente estratégica entre a circulação sanguínea e as paredes dos vasos sanguíneos vai possibilitar a regulação de toda a função vascular e a manutenção da hemóstase intravascular (44-46).

Em condições fisiológicas, o endotélio é responsável pela manutenção do tónus vascular e da hemóstase intravascular. Atua na conservação do fluxo sanguíneo laminar e na preservação da fluidez da membrana plasmática, criando, desta forma, mecanismos anticoagulantes, que inibem a proliferação e migração celulares e controlam a resposta inflamatória (45).

As células endoteliais produzem um conjunto de fatores que regulam todos estes mecanismos. Os fatores com efeitos vasodilatadores e antiproliferativos incluem óxido nítrico (NO), o fator de hiperpolarização derivado do endotélio e prostaciclina (PGI<sub>2</sub>). Os fatores com efeitos vasoconstritores são endotelina-1 (ET-1), angiotensina II e espécies de oxigénio reativas (ROS) (44).

Importa salientar ainda, que as células endoteliais, na sua maioria, localizam-se nos vasos sanguíneos de menor calibre, desempenhando desta forma um papel essencial na microcirculação nomeadamente na micro angiopatia trombótica (45).

## **Fatores com efeitos vasodilatadores**

### **1. Óxido Nítrico**

O óxido nítrico (NO) é produzido através de uma enzima denominada sintase endotelial do óxido nítrico (eNOS), que é regulada pela insulina. Quando ocorre resistência à insulina na DM, vai ocorrer supressão da eNOS, e conseqüentemente, os níveis plasmáticos de NO vão ser mais reduzidos.

Por outro lado, a atividade da eNOS aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que contribuem também para a redução da biodisponibilidade de NO (47).

O NO apresenta uma semivida plasmática de apenas 6 segundos e a sua biodisponibilidade é essencial para a hemóstase vascular. O fluxo sanguíneo rápido através das artérias e arteríolas provoca tensão de cisalhamento nas células endoteliais. Este evento faz com que estas células sigam o sentido do fluxo, aumentando a libertação de óxido nítrico. Em seguida, o óxido nítrico relaxa os vasos sanguíneos, aumentando, assim, os seus diâmetros, induzindo a vasodilatação (48).

Ainda, tem a função de prevenir a adesão e migração de leucócitos, proliferação de células do músculo liso, adesão e agregação plaquetar e impede a apoptose e inflamação. Tem por isso, um efeito anti-aterogénico. O seu decréscimo, bem como da eNOS está, portanto, associado a disfunção endotelial (44)

### **2. Prostaciclina**

A prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) é um metabolito de ácido araquínóico produzido pela enzima ciclooxigenase do endotélio. A PGI<sub>2</sub> ativa a adenilciclase, provocando o aumento da produção de AMP cíclico e vasodilatação. É um agente antiproliferativo nas células do músculo liso, contribui para a redução do stress oxidativo e impede a agregação plaquetar.

Modelos clínicos e experimentais da DM estão associados com o decréscimo da secreção de PGI<sub>2</sub>(44).

### **3. Fator de hiperpolarização derivado do endotélio**

A diferença na sua atuação em comparação com o mecanismo do óxido nítrico persiste no calibre dos vasos sanguíneos. Ao passo que o óxido nítrico atua em vasos de maior calibre, o fator de hiperpolarização derivado do endotélio é eficaz em vasos de calibre inferior (44).

## **Fatores com efeitos vasoconstritores**

### **4. Endotelina-1**

Considera-se um importante fator vasoconstritor, estimulador da proliferação das células do músculo liso e promotor de fibrose e inflamação. Apresenta ainda, um papel essencial nas complicações vasculares da DM, apresentando valores plasmáticos elevados tanto na DM tipo 1 como na DM tipo 2 (49).

### **5. Angiotensina II**

Apresenta-se como sendo um péptido que faz parte do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Forma-se através da ação da enzima conversora da angiotensina I e assume o papel de controlo da pressão arterial(50).

### **6. Espécies de oxigénio reativas (ROS)**

As espécies reativas de oxigénio são compostos químicos que resultam da ativação ou redução do oxigénio molecular (di-oxigénio), ou de derivados dos produtos da redução (50).

## **Disfunção endotelial**

O termo disfunção endotelial refere-se à desregulação das interações das células endoteliais, o que resulta em inflamação vascular localizada predisponente a aterosclerose, vasoconstrição, proliferação de células do músculo liso, problemas de coagulação, agregação linfocítica e trombose (47).

A disfunção endotelial ocorre quando os efeitos vasoconstritores se sobrepõem aos efeitos vasodilatadores.

Num estadio inicial, a principal alteração do endotélio é funcional. Esta alteração é encontrada em todas as formas de doenças cardiovasculares, em indivíduos com resistência a insulina, obesidade e DM tipo 2 (50).

As características de disfunção endotelial são as seguintes: diminuição da biodisponibilidade de NO e outros fatores com funções vasodilatadoras diminuídos, desregulação hemodinâmica, função fibrinolítica alterada, aumento da produção de fatores de crescimento, aumento da expressão de genes inflamatórios e moléculas adesivas, excessiva produção de ROS, aumento de stress oxidativo e aumento da permeabilidade vascular (44).

A perda das propriedades não adesivas ao endotélio, com adesão de monócitos às células endoteliais é um estadio inicial para a aterosclerose (15).

## **Stress oxidativo**

O aumento de stress oxidativo (associado às complicações da DM) na vasculatura é um dos principais intervenientes na disfunção endotelial na DM com a produção de superóxido e permitindo a redução da biodisponibilidade de NO nas paredes vasculares (47).

O stress oxidativo é um desequilíbrio entre a produção de espécies de oxigénio reativas e a defesa antioxidante levando ao dano tecidual. O stress oxidativo desempenha um papel causal na patogénese da DM e nas suas complicações aumentando a resistência à insulina (46).

**Tabela 2-** Diferenças entre endotélio saudável e endotélio disfuncional (44)

<b>Endotélio saudável</b>	<b>Endotélio disfuncional</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vasodilatação (aumento de NO e PGI2)</li><li>• Diminuição de stress oxidativo e de ácido úrico</li><li>• Anti-coagulante</li><li>• Anti-inflamatório</li><li>• Aumento da reparação</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vasoconstrição (diminuição de NO e PGI2)</li><li>• Aumento de stress oxidativo e de ácido úrico</li><li>• Pró-coagulante</li><li>• Pró-inflamatório</li><li>• Diminuição da reparação</li></ul>

### **Impacto da DM na vasculatura**

A DM não é só uma doença metabólica, mas também pode ser considerada uma doença vascular uma vez que afeta tanto a micro como a macrocirculação.

Estudos recentes demonstram que a etiopatogênese da disfunção endotelial difere da DM tipo 1 e da DM tipo 2. A disfunção endotelial encontra-se presente nos primeiros estadios da DM e em pacientes com resistência à insulina, e pode preceder o diagnóstico clínico de diabetes tipo 2 em muitos anos (44).

### **Interações entre a glicose e macrófagos**

Elevados níveis de glicose e de AGEs estão associados ao aumento da ativação de monócitos tanto *in vitro* com *in vivo*. O estado de ativação e de inflamação dos monócitos provoca o aumento da expressão de citocinas, nomeadamente a interleucina 1, interleucina 6 (IL-6) e CD36. Estas alterações inflamatórias estão associadas à indução da proteína cinase C, ativação de NF-kB e libertação de superóxido. Estas três alterações vão, por sua vez, fazer parte do stress oxidativo que ocorre na presença de hiperglicemia.

Na DM, os monócitos entram no espaço endotelial em resposta a fatores quimioterápicos, proliferam e diferenciam-se em macrófagos na camada íntima, acumulando-se assim nas paredes vasculares.

Neste caso, para que estes mecanismos ocorram, para além de hiperglicemia, é necessário uma combinação com o estado de hiperlipidemia, que estimula também os macrófagos por oxidação da glicose dependente de LDL (14).

### **Ativação da proteína cinase C**

A família da proteína cinase C (PKC) compreende várias isoformas, algumas ativadas pelo segundo mensageiro diacilglicerol (DAG). A ativação da PKC resulta na diminuição da produção de NO, aumento da atividade da endotelina-1, alteração na expressão de fatores de crescimento, como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator transformante de crescimento beta (TGF- $\beta$ ), além da ativação do NF $\kappa$ B.

Estas alterações resultam em vasoconstrição, aumento da permeabilidade vascular e comprometimento do fluxo sanguíneo que podem transformar-se em edema, hipoxia e estímulo para neovascularização (51).

### **Interações entre a glicose e células do músculo liso**

Estudos *in vitro* comprovam que níveis elevados de glicose estimulam a proliferação celular das células do músculo liso.

Quando a doença aterosclerose progride, as células do músculo liso migram da camada média para a íntima (camada mais interna, em contato com o fluxo sanguíneo), onde proliferam, gerando fatores de crescimento e participando na formação de uma cápsula fibrosa. Estes mecanismos também são observados após exposição destas células a AGEs e níveis elevados de insulina, como acontece na DM tipo 2 (14).

## **Complicações Vasculares**

### **Angiopatia diabética**

A angiopatia diabética define-se como sendo um conjunto de alterações patológicas nos vasos sanguíneos do paciente diabético. Dependendo do calibre do vaso sanguíneo, pode ser dividida em:

- Macroangiopatia
- Microangiopatia

A macroangiopatia traduz alterações anatomopatológicas ao nível dos vasos arteriais de maior calibre, nomeadamente, artérias cerebrais, aorta, coronárias e artérias dos membros inferiores. Entre as lesões que exibem, a mais importante é a aterosclerose.

A micro angiopatia apresenta como alteração anatomopatológica o espessamento da membrana basal dos vasos, nomeadamente arteríolas, vénulas e capilares.

As complicações vasculares surgem no decurso de mecanismos fisiopatológicos associados à DM, nomeadamente, hiperglicemia prolongada, resistência à insulina, hiperinsulinemia (níveis de insulina aumentados) e hiperlipidemia (elevados valores de lípidos), que provocam um conjunto de disfunções endoteliais/vasculares (47).

Estas disfunções desempenham um papel essencial não só na aterosclerose e doença cardiovascular, como também são o denominador comum na patogénese e progressão das complicações macro e micro vasculares da DM (49).

## **Microangiopatia diabética**

### **Definição**

A microangiopatia diabética apresenta-se como o somatório de um conjunto de defeitos que afetam a microcirculação e conseqüentemente os micro vasos, as suas interações com a parede vascular, reatividade e a sua estrutura anatómica.

A microcirculação é constituída por vasos sanguíneos com diâmetro interno médio inferior a 100 µm, que se designam por arteríolas, arteríolas terminais, metarteríolas, capilares (precedidos ou não do esfíncter pré-capilar) e vênulas pós-capilares. Cada um destes tipos de vasos difere em termos estruturais e são acompanhados de alterações nos mecanismos bioquímicos, reguladores da função microvascular (52).

### **Disfunção microvascular**

As complicações tardias de DM representam em grande parte a disfunção microvascular. A microangiopatia da DM tipo 1 estabelece-se com o início da patologia e tende a progredir se não existir um controlo adequado (52).

Relativamente à parede microvascular, as diferenças mais importantes que são encontradas no endotélio manifestam-se consoante o segmento vascular analisado. Observam-se alterações no número de VSCMs, que diminui com a redução do diâmetro das arteríolas. Nas meta-arteríolas, esta camada celular de VSCMs é descontínua, sendo que a última dessas células musculares lisas forma o esfínter pré-capilar. Nos capilares, esta parede só possui uma camada de células endoteliais apostas à membrana basal.

Sugere-se que em micro vasos, a vasodilatação seja menos dependente de óxido nítrico, e esteja mais relacionada com o fator hiperpolarizante derivado do endotélio, à medida que há redução do diâmetro arteriolar.

Ainda, a reatividade a agonistas específicos é também variável de acordo com o diâmetro do vaso.

## **Nefropatia diabética**

A nefropatia diabética apresenta-se como a manifestação renal da microangiopatia diabética e é uma complicação microvascular importante tanto na DM tipo 1 como na DM tipo 2 (53).

Considera-se que a ND é a principal causa de doença renal crónica em adultos de países industrializados (54)

Aproximadamente 20-30% dos pacientes com DM tipo 1 ou tipo 2 desenvolvem evidências de nefropatia, apesar de que no tipo 2 a progressão para doença renal crónica só acontece numa fração pequena de pacientes (53).

Nas últimas décadas tem sido observado um aumento significativo na proporção de pacientes com doença renal crónica e diabetes, e este aumento é ainda mais significativo em pacientes com DM tipo 2 (55).

### **Definição**

A ND é um síndrome caracterizado por albuminúria (albumina presente na urina) persistente (maior que 300 mg/24 horas) ocorridas pelo menos duas vezes separadas por intervalos de 3 a 6 meses. Os pacientes desenvolvem concomitantemente hipertensão, que pode ser considerada parte deste síndrome (56).

### **Manifestações clínicas**

O dano renal na DM é caracterizado por mudanças de permeabilidade e de estrutura ao nível dos glomérulos. As paredes dos glomérulos são constituídas por três camadas: células endoteliais, membrana basal e células epiteliais. A permeabilidade seletiva de filtração a determinadas proteínas ocorre ao nível da membrana basal. No entanto, na DM, esta permeabilidade encontra-se danificada, o que permite a excreção para a urina, de proteínas como a albumina e a transferrina, que em condições normais não são filtradas pelo glomérulo. Estes fenómenos designam-se de proteinúria, quando a

excreção de proteínas para a urina é superior a 0,5 g/24h, ou de albuminúria, quando estão presentes excreções da proteína específica, a albumina (57, 58).

Na DM tipo 1, as mudanças estruturais iniciais envolvidas em anomalias funcionais manifestam-se nos glomérulos renais. Essas mudanças, devem-se a uma hiperfiltração glomerular, que conseqüentemente provoca expansão mesangial, aumento da espessura da membrana basal glomerular, hipertrofia glomerular e hialinose (degenerescência da hialina) de arteríolas aferentes e eferentes. Estas alterações não estão presentes aquando do diagnóstico da DM, pelo que se podem desenvolver e manifestar anos depois. Por exemplo, o aumento da espessura da membrana basal glomerular, que constitui das primeiras alterações, só é detetado após 1,5-2,5 anos após o estabelecimento da DM tipo 1 (55).

Paralelamente a esta alteração, também ocorre aumento da espessura da membrana tubular e ainda acumulação de matriz mesangial, o que sugere que não são necessárias alterações hemodinâmicas nos glomérulos para que ocorra uma acumulação de matriz extracelular. Esta acumulação de matriz extracelular constitui outra manifestação intrínseca de ND (54).

Este achado clínico, por sua vez, pode resultar no aparecimento de lesões nodulares típicas da ND denominadas de nódulos Kimmelstiel-Wilson, que consistem em massas hialinas de forma ovóide a esférica, na periferia do glomérulo, rodeadas por ansas capilares permeáveis. Estas lesões nodulares quando generalizadas estão restritas a pacientes com proteinúria de grau moderado a severo e com glomerulosclerose diabética (59).

Na DM tipo 2 predominam, em contraste, alterações vasculares e tubulo-intersticiais.

Assim que começa a existir falência na função renal, a pressão arterial aumenta. A hipertensão arterial contribui para a progressão da ND, bem como para a doença renal crónica (55).

## **Fatores de risco**

Os fatores mais importantes na patogénese da ND incluem hiperglicemia, hipertensão, anomalias lipídicas, etnia, predisposição genética, tabaco e envelhecimento (60).

## **Classificação e Diagnóstico**

O método *gold standard* para a classificação e diagnóstico de ND baseia-se no nível de excreção de albumina para a urina (Urinary Albumine Excretion – UAE), uma vez que uma alteração a este nível constitui uma das primeiras manifestações clínicas assintomáticas de dano microvascular na diabetes.

Assim, podem ser categorizados dois estádios:

- Microalbuminúria (UAE > 20 µg/min ou UAE < 30 mg/por dia e < 300 mg/por dia)
- Macroalbuminúria (UAE > 200 µg/min ou UAE > 300 mg/por dia) (5).

No entanto, o diagnóstico de ND só pode ser confirmado recorrendo-se a uma biópsia renal. Este método, por ser invasivo, é utilizado após outros métodos de diagnóstico não invasivos, nomeadamente: história de DM de longa duração, microalbuminúria ou proteinúria e presença de retinopatia. Este último achado é importante, uma vez que a RD ocorre geralmente antes do desenvolvimento de nefropatia (61).

Se, por outro lado, não existir RD, apenas 50-70% dos casos de proteinúria que ocorrem nos pacientes com idade mais avançada se relacionam com a DM. Assim, uma proporção significativa de pacientes irá ter nefropatia não diabética, que se encontra associada a hipertensão, pielonefrite e glomerulonefrite.

O exame de rotina, denominado urinálise, deve ser efetuado anualmente em pacientes com DM. Este exame deve ser realizado aquando do diagnóstico de DM tipo 2 e cinco anos após o diagnóstico de DM tipo 1 (56).

Caso o resultado da urinálise não seja positivo para existência de proteínas na urina, deve ser realizado um teste para microalbuminúria.

Existem 3 métodos disponíveis para este teste:

- Medição do ratio de albumina-creatinina numa amostra de urina, método útil pois só requer uma amostra, preferencialmente com coleta de manhã;
- Coleta de albumina em 24 horas, cuja vantagem consiste em quantificar também a função renal;
- Coleta de albumina cronometrada, em que a creatinina pode ser coletada para medir a função renal, no entanto dependendo da duração da coleta, os resultados podem não ser tão fiáveis como o método da coleta de albumina em 24 horas (61).

A microalbuminúria deve ser confirmada em testes repetidos num período de 36 meses, sendo que se dois destes 3 testes forem positivos existe confirmação do diagnóstico

No entanto, existem situações, em que se torna inevitável para a confirmação do diagnóstico, efetuar uma abordagem mais invasiva, ou seja, realizar-se uma biópsia renal. As indicações para este procedimento são: apresentação clínica da patologia atípica, como em pacientes com duração curta de DM, ausência de retinopatia, síndrome nefrótica ou hematúria microscópica, ou pacientes que desenvolvam disfunção renal na ausência de proteinúria (56).

## **Fisiopatologia**

A ND ocorre como resultado da interação entre fatores hemodinâmicos e metabólicos, num estágio de hiperglicemia prolongada.

Dos fatores hemodinâmicos podem-se destacar: aumento de pressão sistémico e intra-glomerular e ativação de hormonas vasoativas como o sistema renina-angiotensina e endotelina. Estes fatores, por sua vez, vão ativar segundos mensageiros como a

proteína cinase C (PKC), MAP cinase, fatores de transcrição nuclear como o NF –  $\kappa$ B e outros fatores de crescimento como citocinas, TGF- $\beta$ , VEGF entre outros (57).

Para além destes mecanismos, outros são também ativados, e que dependem da glicose: stress oxidativo, formação de polioliol renal e acumulação de produtos finais de glicação, todos estes mecanismos inerentes às complicações macro e microvasculares da DM e que já foram previamente detalhados (62).

Importa salientar também, que têm surgido estudos que comprovam que os podócitos (células do epitélio renal cuja função é controlar a filtração glomerular) desempenham um papel essencial na ND (58).

## **Prevenção e Tratamento**

É consensual que ocorra progressão da ND em pacientes que desenvolveram proteinúria persistente para doença renal crónica, com agravamento de risco de doença cardiovascular que se encontra concomitantemente associado à nefropatia.

No entanto, inúmeros estudos demonstram que é possível prevenir ou atrasar a progressão desta patologia (56).

### **Controlo glicémico**

O controlo glicémico apresenta um impacto significativo tanto no desenvolvimento de lesões e disfunções renais como também na progressão da nefropatia.

Estudos do DCCT e UKPDS demonstram que um controlo glicémico intensivo previne o aparecimento de microalbuminúria em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2, respetivamente (53).

### **Bloqueadores do sistema renina-angiotensina**

Ao longo dos últimos 10 anos, paralelamente ao controlo glicémico, têm sido desenvolvidas outras estratégias de prevenção e tratamento da ND, tendo-se mostrado o bloqueio do sistema renina-angiotensina, bastante eficaz.

A inibição da enzima conversora de angiotensina tem demonstrado diminuição da pressão sanguínea, diminuição da albuminúria e da pressão capilar glomerular. Esta inibição manifesta-se não só ao nível desta enzima, mas também através do bloqueio de substâncias vasodilatadoras como a bradicinina. Esta inibição vai permitir um atraso na progressão da ND em pacientes com microalbuminúria, se for diagnosticada precocemente, e este fato, pode ser comprovado por inúmeros estudos efetuados ao longo dos últimos anos (61).

### **Bloqueadores dos recetores da angiotensina**

Assim como os inibidores da enzima conversora da angiotensina, os bloqueadores dos recetores de angiotensina, reduzem os níveis de pressão sanguínea, através da diminuição da vasoconstrição, libertando aldosterona e provocando vasoconstrição das arteríolas eferentes dos glomérulos. No entanto, estes fármacos inibem a angiotensina II, bloqueando diretamente o seu recetor, diminuindo assim os efeitos negativos da angiotensina II na hemodinâmica renal.

Estudos recentes demonstram que uma terapia combinada, ou seja, através de um controlo glicémico intensivo bem como o uso destes fármacos inibidores, reduzem significativamente a pressão sanguínea e a proteinúria (56).

### **Inibidores da aldosterona**

Estudos em animais demonstram que a aldosterona pode causar danos renais independentemente da presença ou não de angiotensina II.

Ainda, estudos clínicos demonstram que o bloqueio do recetor do mineralcorticóide pode exercer um efeito anti-albuminúrico em pacientes com ou sem DM.

A combinação destes fármacos com esses mesmos inibidores pode também constituir uma terapêutica estratégica para diminuir a progressão da ND (61).

## **Neuropatia diabética**

A neuropatia diabética (NB) apresenta-se como a complicação microvascular crónica mais comum da DM, estando associada ao aumento de morbilidade, mortalidade e diminuição da qualidade de vida (63).

De fato, apresenta uma prevalência significativa de 45-50%, tanto em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2, em comparação com 25-30% na retinopatia e 20% na nefropatia diabética (64, 65).

A NB é um termo que engloba um conjunto de síndromes clínicas e subclínicas com localizações anatómicas, condutas clínicas e mecanismos patogénicos diferentes (66). Cada um destes síndromes é caracterizado por dano difuso ou focal em fibras nervosas somáticas periféricas ou autonómicas resultantes da DM (64, 66).

## **Fatores de risco**

O fatores de risco mais vezes citados incluem a idade e a duração da diabetes. Ainda, a hipertensão arterial e a estatura alta de um indivíduo influenciam o aparecimento da NB, devendo-se, este último, à relação que existe entre o comprimento das fibras nervosas (67).

A obesidade, hiperlipidemia, predisposição genética e fatores ambientais também parecem estar associados.

## **Classificação**

A NB pode ser classificada em difusa ou focal. As neuropatias difusas são comuns, geralmente crônicas e progressivas. As neuropatias focais são menos comuns, geralmente agudas e auto-limitadas (66).

## **Fisiopatologia**

A NB afeta as fibras nervosas sensoriais, motoras e autonômicas difusamente, o que leva à degeneração progressiva e perda de fibras nervosas. Os axônios são afetados dependendo do seu comprimento, e um padrão centrípeto de degeneração axonal é fundamental para a apresentação clínica e resultados em testes de diagnóstico.

Múltiplos fatores contribuem para o desenvolvimento e progressão da NB, nomeadamente fatores genéticos, ambientais, comportamentais, metabólicos, neurotróficos e vasculares (68).

No entanto, das várias teorias preconizadas que sistematizam estes mecanismos fisiopatológicos, a que parece desempenhar um papel essencial baseia-se nas alterações metabólicas induzidas em hiperglicemia (65, 66, 68).

Estudos em modelos animais e *in vitro* ao longo dos últimos 25 anos permitiram identificar vias no metabolismo celular associadas: fluxo da glicose através da via de poli-ol; a via da hexosamina; excessiva ou activação inapropriada das isoformas da proteína cinase C (PKC) e acumulação de produtos de glicação (66).

A alterações induzidas pela glicose têm efeitos diretos não só nos axônios como também induzem alterações vasculares provocando micro angiopatia ou afetando as células de Schwann, células produtores de mielina (65).

## **Anatomia do globo ocular**

O globo ocular é uma esfera, alojada dentro de uma cavidade óssea denominada órbita. É constituído por três camadas: a mais externa é a esclera; a média designa-se úvea e perfaz o trato uveal; a mais interna ou posterior, denomina-se retina.

### **Esclera**

A esclera é constituída por tecido fibroso sendo denominada vulgarmente por parte branca. É recoberta pela conjuntiva. A parte mais anterior da esclera designa-se por córnea, que é uma camada de tecido avascular cuja função é permitir a entrada e refração dos raios luminosos no globo ocular para a formação de uma imagem nítida na retina.

### **Trato úveal**

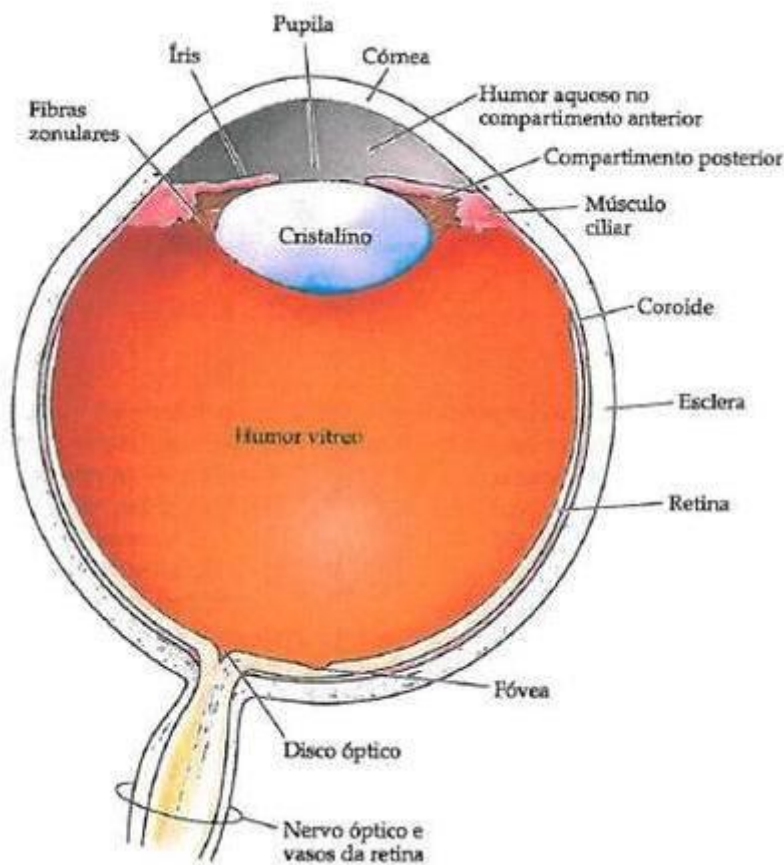
O trato uveal, é constituído por três estruturas distintas e contínuas: coróide, corpo ciliar e íris. A coróide é a principal fonte de suprimento sanguíneo para os foto recetores da retina e apresenta uma elevada concentração de melanina (pigmento capaz de absorver luz); o corpo ciliar é um anel de tecido que permite tanto o ajuste da capacidade de refração do cristalino (ou lente) bem como a produção de fluido que preenche a parte anterior do globo ocular; e a íris, porção mais anterior do trato uveal, vulgarmente designada de parte colorida do globo ocular, atua como um diafragma para regular a quantidade de luz que entra na pupila (abertura circular no centro da íris) (69-71).

### **Retina**

A retina é uma estrutura neuro sensorial, parte integrante do Sistema Nervoso Central. Tem como função captar fotões, converter a energia fotoquímica em energia elétrica e integrar os potenciais de ação resultantes, transmitindo-os para o lobo occipital do cérebro. Este reconhece-os e interpreta-os como imagens reconhecíveis. A

luz, até chegar à retina, atravessa os meios de refração (curvatura) do globo ocular: córnea, humor aquoso, lente e humor vítreo. O humor aquoso é uma solução aquosa, clara, produzida pelos processos ciliares que fornece nutrientes às estruturas avasculares (córnea e ao cristalino). O humor vítreo é uma substância com consistência gelatinosa, e transparente. Situa-se entre a parte posterior do cristalino e a superfície da retina. Tem como função transmitir a luz, manter a retina no lugar e suportar a lente (72).

Na imagem abaixo, apresentam-se os constituintes anatómicos do globo ocular.



**Ilustração 1**– Globo ocular

### **Estrutura da retina**

A retina é constituída pelo epitélio pigmentado da retina, EPR, (1 camada de células) e tecido neuro sensorial (9 camadas de células). No total são 10 camadas celulares: EPR (a mais externa), camada de foto recetores (cones e bastonetes), camada nuclear externa, camada plexiforme externa, camada nuclear interna, camada

plexiforme interna, camada de células ganglionares, camada de fibras nervosas e membrana limitante interna (a mais interna) (69).

As células foto recetoras transformam os estímulos luminosos em estímulos nervosos, capazes de transmitir sinais visuais (69-71). Existe uma relação íntima entre os segmentos externos dos foto recetores e o EPR. As células que constituem o EPR (células pigmentadas hexagonais) (69), apresentam longos processos que se estendem para a camada dos foto recetores, cercando a ponta do segmento externo de cada foto recetor. O EPR desempenha assim, dois papéis essenciais para a função dos foto recetores da retina: remodelação ou substituição a cada 12 dias dos discos membranosos dos segmentos externos dos foto recetores, onde estão contidos os foto pigmentos sensíveis à luz e outras proteínas envolvidas no processo de foto transdução; e regenerar moléculas de foto pigmentos após serem expostas à luz (71).

Nas camadas de tecido neuro sensorial, encontram-se cinco tipos básicos de neurónios da retina: foto recetores, células bipolares, células ganglionares, células horizontais e células amácrinas. Estas células desempenham funções sensoriais e definem a percepção de cor, resolução espacial e discriminação de contraste (73).

Após a foto receção, o sinal é conduzido para as células bipolares, localizadas na camada nuclear interna, que transmitem os sinais para a camada de células ganglionares, cujos axónios se agrupam na superfície interna da retina para formar o nervo ótico (74).

### **Especialização funcional de sistemas de cones e bastonetes**

Os dois tipos de foto recetores, cones e bastonetes, distinguem-se pela sua forma (da qual recebem a designação), pelo tipo de foto pigmento que, pela sua distribuição na retina e pelo seu padrão de conexões sináptica. Essas propriedades refletem o fato de que sistemas de cones e bastonetes são especializados para diferentes aspetos da visão. Os cones apresentam alta resolução espacial, mas são relativamente insensíveis à luz, sendo portanto especializados para a acuidade. Predominam na retina central, mais propriamente na região macular e na fóvea. Nesta região não existem bastonetes e os cones estão na sua densidade máxima. Os cones são responsáveis pela visão fotocópica, isto é, apresentam sensibilidade a uma gama mais vasta de comprimentos de onda.

Assim, diferenciam-se três tipos de cones com foto pigmentos sensíveis para diferentes comprimentos de onda, denominando-se de “azul”, “verde” e “vermelho”, cones com comprimentos de onda curtos, médios e longos, respetivamente.

Os bastonetes apresentam resolução espacial muito pequena mas são extremamente sensíveis à luz. Nos níveis mais baixos de luz, apenas os bastonetes estão ativos, sendo essa percepção denominada de visão escotópica. Ao contrário dos cones, possuem um único pigmento, a rodopsina, responsável pela visão noturna (69-71).

### **Superfície da retina**

A superfície da retina, ou fundo, pode ser visualizada através da pupila com o uso de um oftalmoscópio, podendo-se observar numerosos vasos sanguíneos, tanto arteriais como venosos, e que provém da artéria e veia oftálmicas, que entram e saem, respetivamente, do globo ocular por uma área clara circular denominada de disco ou papila ótica.

O disco ótico é uma estrutura onde os axónios da retina deixam o globo ocular e atravessam o nervo ótico para estruturas-alvo no tálamo e mesencéfalo.

Outra característica do fundo do globo ocular é a presença de uma estrutura denominada mácula lútea, de forma oval, 1,5 mm de diâmetro e próxima do centro da retina. O centro da retina forma uma depressão ou cavidade denominada fóvea. A mácula é a região da retina que apresenta maior acuidade visual (capacidade de resolução de detalhes) e contém um pigmento amarelo (xantofila) com função protetora dos foto recetores pois filtra os comprimentos de onda ultravioleta, que os poderiam danificar. Assim, uma lesão na mácula, como ocorre na degeneração macular relacionada com a idade, apresenta um impacto devastador sobre a percepção visual (70).

### **Vascularização da retina**

As camadas mais externas da retina são nutridas pela rede capilar da coróide e as camadas mais internas recebem os seus nutrientes a partir da artéria da retina central,

ramo da artéria oftálmica. A artéria entra na retina através do disco ótico e divide-se em dois ramos: nasal e temporal. Estes, continuam a ramificar-se e formam por último duas redes capilares, uma profunda e que se situa na camada nuclear interna e uma superficial encontrada na camada ganglionar (69).

O suporte metabólico para a retina interna vem de uma rede vascular de arteríolas e capilares e pós-capilar, que atravessa a camada ganglionar e estende-se até à camada plexiforme externa.

Assim, as várias camadas retinianas são nutridas através de diferentes redes vasculares com permeabilidade seletiva a diversos nutrientes e impermeabilidade a potenciais produtos tóxicos a que está sujeita. Esta permeabilidade seletiva é mediada pela presença de *tight junctions* e fenómenos de transporte ativo que fazem parte da barreira hemato-retiniana da retina.

Esta barreira consiste numa forte barreira contra macromoléculas, fazendo da retina neurosensorial um tecido imunologicamente privilegiado e propiciando mecanismos para controlar o fluxo de fluidos e metabolitos (74).

Os capilares da retina são constituídos por uma camada única de tecido endotelial não fenestrado rodeado por uma membrana de revestimento e por uma contínua membrana de pericitos (células com funções contrateis que facilitam o fluxo sanguíneo) (69).

Qualquer lesão ou disfunção endotelial pode levar a extravasamento de líquido, hemorragias retinianas, oclusão capilar, isquemia e conseqüente neovascularização.

## **Retinopatia diabética**

A retinopatia diabética (RD), define-se por uma micro angiopatia caracterizada por alterações gradualmente progressivas na microvasculatura da retina (75).

Segundo a OMS, espera-se um aumento da prevalência de RD e que o número de pessoas com risco de perda de visão duplique até 2030 (76).

A prevalência de RD é mais elevada na diabetes tipo I (40%) que no tipo II (20%), e é considerada a causa mais comum de cegueira em indivíduos com idades compreendidas entre os 20 e 65 anos, ou seja, em idade ativa(77).

Segundo a Sociedade Portuguesa de Oftalmologia estima-se que metade dos pacientes com DM já diagnosticada nunca foi ao oftalmologista (78).

Estima-se, ainda, que 5-10% dos pacientes com RD, apresentem outras complicações oculares como retinopatia diabética proliferativa, retinopatia diabética não proliferativa severa e edema macular (10).

A RD em pacientes com DM tipo 1 induz perda de visão principalmente devido a formação de novos vasos sanguíneos e desenvolvimento de retinopatia proliferativa, enquanto que em DM tipo 2 a perda de visão é devida a edema macular e o tipo de retinopatia proliferativa já é raro (75).

A RD para além de ser uma complicação microvascular da diabetes e uma manifestação de dano microvascular na retina é também uma doença progressiva multifatorial com uma patogenia complexa e que envolve danos em conjuntos celulares e moleculares, incluindo células endoteliais, células de Müller, células ganglionares e células epiteliais pigmentadas (76).

### **Fatores de risco**

Vários estudos clínicos randomizados, nomeadamente o Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), o Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) e o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)

têm sido realizados com o objetivo de associar o desenvolvimento e progressão da RD com diversos fatores de risco (79).

Os fatores de risco principais para o desenvolvimento da RD são: hiperglicemia, pressão sanguínea elevada e duração da diabetes.

Estes estudos indicam que o papel da pressão sanguínea é preditivo da progressão da RD em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2, sendo este independente de controle glicêmico e proteinúria.

A duração da doença continua a ser um fator de risco primordial. De fato, em pacientes com DM tipo 1, a incidência de retinopatia nos primeiros 3-5 anos é muito rara, no entanto, após 20 anos estima-se que uma taxa de 90-95% desses pacientes apresente algum grau de acometimento de RD (9).

Nem todos os indivíduos desenvolvem um estágio mais grave de RD, mesmo na presença dos fatores acima mencionados, o que sugere uma predisposição genética, ou seja, apenas indivíduos geneticamente suscetíveis irão desenvolver RD.

Assim, pode-se classificar os fatores de risco em fatores não genéticos e genéticos. Os fatores não genéticos compreendem a duração da doença, idade, controle glicêmico, HTA, presença de dislipidemia, nefropatia diabética e gravidez (79).

A nefropatia diabética (ND) é a manifestação renal da micro angiopatia diabética e encontra-se muitas vezes relacionada com o desenvolvimento e progressão da RD, sugerindo fatores etiopatogênicos comuns. O WESDR concluiu que pacientes diabéticos tipo 1 com microalbuminúria tinham 3 vezes maior risco de desenvolver RD. Ainda, nem todos os pacientes com RD apresentam nefropatia, no entanto todos os pacientes com insuficiência renal têm pelo menos algum grau de retinopatia (80).

Um bom controle metabólico da DM, apesar de não impedir o aparecimento da RD pode retardar o seu desenvolvimento por alguns anos. Em contrapartida, os pacientes com um controle precário podem desenvolver RD mais cedo que aqueles sob um controle adequado (77).

O componente genético da RD, em especial dos seus estágios mais avançados, pode ser avaliado segundo várias estratégias metodológicas, nomeadamente: estudos de famílias (para demonstrar agregação familiar de uma patologia); estudo de genes

candidatos, através de variantes ou polimorfismos génicos e estudos de expressão génica, em que genes associados à RD são identificados através da comparação da expressão de determinado gene em pacientes com diferentes estádios de RD (79).

## **Fisiopatologia**

As possíveis causas das alterações anatómicas da retina podem ser bioquímicas, hemodinâmicas e endócrinas. Estas alterações interagem entre si sendo as bioquímicas as primeiras a serem desencadeadas (81).

A ativação e desregulação de várias vias metabólicas presentes nestes mecanismos devem-se ao estado de hiperglicemia, considerado como o iniciador chave de dano na retina associado à RD (9, 76).

Desta forma, podem ser destacados os seguintes mecanismos: acumulação de sorbitol e de produtos finais de glicação (AGEs), stress oxidativo, ativação da proteína cinase C, inflamação e aumento de fatores de crescimento (81).

### **Acumulação de Sorbitol**

Na presença de DM, o aumento do nível de glicose ativa a via da poliol, via em que a glicose é metabolizada em sorbitol pela enzima aldose redutase e em seguida o sorbitol é metabolizado em frutose pela sorbitol desidrogenase.

O sorbitol ao acumular-se na retina vai provocar: efeitos osmóticos adversos, com aumento da osmolaridade intracelular, edema e consequente início de patologia celular; depleção de mioinositol que provoca disfunção celular e lesões anatómicas; e ainda, pode induzir um papel importante na patogénese das cataratas induzidas por hiperglicemia, provocando edema nas células do cristalino, levando à sua rutura e consequente formação de opacidades (9).

## **Acumulação de produtos finais de glicação (AGEs)**

A hiperglicemia conduz à glicação de proteínas e lípidos, reação química em que a glicose se combina de forma não enzimática com proteínas e lípidos resultando em produtos finais de glicação (AGEs). A concentração de AGEs em pacientes diabéticos é elevada, o que leva à sua acumulação nos tecidos, sendo este um mecanismo crucial para a patogénese da microangiopatia diabética, pois permite o aumento da permeabilidade vascular (9, 76, 82).

## **Stress oxidativo**

O stress oxidativo é um desequilíbrio entre a produção de espécies de oxigénio reativas e a defesa antioxidante, levando ao dano tecidual.

A DM e a hiperglicemia causam stress oxidativo na retina que por sua vez desempenha um papel crucial no desenvolvimento da RD por danificar as células da retina (13).

## **Aumento de fatores de crescimento**

A combinação das alterações bioquímicas e hemodinâmicas leva à hipoperfusão da retina, desenvolvimento de anóxia e extravasamento vascular. A hipóxia que ocorre em algumas áreas da retina pode estimular e facilitar a ação dos fatores de crescimento que irão desencadear a angiogénese.

Os fatores de crescimento são proteínas com propriedades de induzir mitose, quimiotaxia, síntese de matriz extracelular e diferenciação celular, sendo responsáveis pela permeabilidade capilar e angiogénese patológica (81).

Os factores de crescimento oculares pró-angiogénicos envolvidos são: fator de crescimento *insulina-like 1*, cujos recetores são encontrados nas células endoteliais vasculares da retina e supõe-se ser responsável pela progressão da RD; fator de crescimento dos fibroblastos; fator de crescimento derivado das plaquetas e fator

vascular de crescimento endotelial (VEGF), o mais potente agente permeabilizante e mais estudado recentemente.

Na retina de pacientes diabéticos, podem ser encontradas concentrações elevadas de VEGF sérico, valor este proporcional à severidade de RD.

O VEGF atua em diferentes níveis: mitogénese e fator de sobrevivência das células endoteliais, aumento da permeabilidade vascular, promove a adesão leucocitária, estimula a síntese de enzimas, nomeadamente metaloproteinases da matriz, sintase endotelial de óxido nítrico e ativador do plasminogénio (80).

Estes mecanismos descritos anteriormente vão desencadear ou potenciar um conjunto de alterações histológicas na microvasculatura retiniana.

As alterações mais importantes designam-se por oclusão capilar e extravasamento microvascular.

### **Oclusão microvascular**

Consiste num conjunto de alterações e deformações, a nível dos capilares, plaquetas e hemácias. As alterações nos capilares consistem no espessamento da membrana basal, lesão e proliferação das células endoteliais; A deformação das hemácias leva a uma diminuição do transporte de oxigénio. As alterações nas plaquetas, conduzem a um aumento da viscosidade e da agregação plaquetária.

As consequências da não-perfusão capilar são a isquemia da retina, que por sua vez causa hipóxia retiniana.

Os efeitos da hipóxia retiniana são os seguintes: *shunts* arteriovenosos e neovascularização (83).

O *shunts* arteriovenosos estão associados à importante oclusão capilar, das vénulas para as arteríolas. Como não se encontra claro se estas lesões representam um verdadeira neovascularização intrarretiniana, elas são frequentemente denominadas de anomalias micro-vasculares intrarretinianas (84).

A neovascularização é potenciada por substâncias vasoproliferativas (fatores de crescimento) elaboradas pelo tecido retiniano hipóxico numa tentativa de revascularizar essas áreas.

Os vasos sanguíneos da retina normalmente não crescem após o nascimento, sendo que toda a neovascularização pós-natal que ocorre neste tecido é considerada patológica ou decorrente de patologias como a RD e oclusão da veia central da retina (80).

### **Extravasamento Microvascular**

Nos indivíduos saudáveis normais existe um pericito por cada célula endotelial, ao passo que nos indivíduos com RD existe uma redução no número de pericitos. Esta redução é responsável pela distensão da parede dos capilares e pela quebra da barreira hemato-retiniana, levando ao extravasamento das substâncias do plasma para a retina. Podem-se formar desta forma, microaneurismas, que consistem em bolsas saculares que se podem formar a partir de uma distensão localizada do capilar. Elas podem entretanto extravasar ou trombosar.

As consequências do aumento da permeabilidade vascular são a hemorragia e o edema intra-retinianos, que podem ser tanto difusos como localizados.

O edema retiniano difuso é causado por extensos extravasamentos e dilatações dos capilares.

O edema retiniano localizado é causado por um extravasamento focal nos microaneurismas e segmentos de capilares dilatados. O edema retiniano crónico localizado leva ao depósito de exsudatos duros na junção entre as retinas sadia e edematosa. Os exsudatos são compostos de lipoproteínas e macrófagos contendo lípidos, tipicamente cercam as áreas de lesões com microextravasamento vascular formando uma imagem circinada. Com a cessação do extravasamento, eles são absorvidos espontaneamente num período de meses ou anos através dos capilares saudáveis, ou por fagocitose do seu conteúdo lipídico. Noutros casos, um extravasamento mais crónico leva a um aumento dos exsudatos e aos depósitos de colesterol (83).

## Classificação

A escala de classificação geralmente usada é a *International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale*, que surgiu como resultado de um estudo, efetuado em 1991, denominado de “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group” (ETDRS), e como modificação da primeira classificação, realizada em 1968, a classificação da Airlie House (75). Esta escala subdivide a Retinopatia Diabética Não Proliferativa (RDNP) em três fases, consoante o agravamento dos sinais clínicos (13,81).

**Tabela 3 - Classificação Clínica Internacional (78).**

<b>Classificação da RD/ Grau de gravidade proposto</b>	<b>Sinais encontrados na retinografia</b>
Sem retinopatia aparente	Não existem alterações
RDNP ligeira	Presença apenas de microaneurismas
RDNP moderada	Mais do que microaneurismas
RDNP grave	Apresenta uma das seguintes condições: <ul style="list-style-type: none"><li>– Mais do que 20 hemorragias intraretinianas em cada um dos 4 quadrantes;</li><li>– Estreitamento venoso definitivo em 2 ou mais quadrantes;</li><li>– Anomalias microvasculares intrarretinianas proeminentes (IRMA) em pelo menos 1 quadrante;</li><li>– Sem sinais de retinopatia proliferativa;</li></ul>
Retinopatia Diabética Proliferativa RDP	Apresenta uma ou mais das seguintes condições: <ul style="list-style-type: none"><li>– Neovascularização;</li><li>– Hemorragia vítrea/pré-retiniana</li></ul>

Ainda, em 2002, o “*Global Diabetic Retinopathy Group*” propôs uma classificação mais simplificada e que, de acordo com as características do fundo ocular, a RD é clinicamente dividida apenas em dois estádios principais, a RDNP, também designada de retinopatia *background*, e RDP (82,85).

O edema macular é uma importante manifestação da RD e que é classificado de forma independente, pois adquire um curso diferente, podendo estar no entanto associado a qualquer estágio de RD (85).

### **Retinopatia Diabética Não Proliferativa**

A RDNP é caracterizada por alterações intra-retinianas associadas ao aumento da permeabilidade vascular e oclusão de vasos. Os principais transtornos encontrados são: microaneurismas, hemorragias, exsudatos duros, manchas algodinosos e edema macular.

#### **Microaneurismas**

Os microaneurismas são um dos primeiros sinais clínicos detetáveis de RD, observáveis pela oftalmoscopia. Localizam-se na camada nuclear interna da retina, temporais à mácula, aparecem como pequenos pontos arredondados e podem desaparecer (13,86). Aparecem isolados, esféricos, de tamanho variável. Quando cobertos com sangue, podem ser indistinguíveis de hemorragias puntiformes (77).



**Ilustração 2** Retinografia compatível com RDNP, microaneurismas (seta) (88).

## **Hemorragias**

As hemorragias são originadas a partir de terminações venosas dos capilares ou por rupturas nos microaneurismas, localizando-se nas camadas mais profundas da retina. Apresentam a forma de pontos com cor vermelha (84, 86).

## **Exsudatos duros**

Os exsudatos duros são acumulações de lipoproteínas, localizados entre as camadas plexiforme interna e nuclear interna da retina e em zonas adjacentes a anomalias vasculares. Podem estar organizados em aglomerados ou em anéis com padrão circinado. Apresentam maior significado clínico quando se localizam na mácula, pois podem contribuir para a diminuição da acuidade visual do paciente (13).

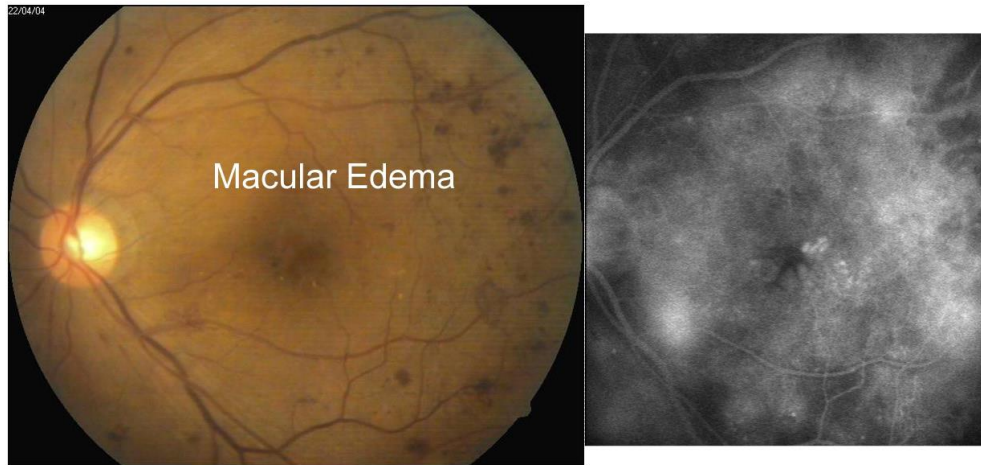
## **Exsudatos algodonosos**

Exsudatos algodonosos consistem em aglomerações de aspeto branco e opaco de material que é transportado pelos axónios aquando da oclusão de capilares, conseqüente isquemia e interrupção do fluxo axoplasmático (84).

## **Edema Macular**

O edema macular representa a principal causa de perda de acuidade visual em pacientes com DM. Consiste na acumulação de fluido na retina, com aumento da espessura macular, obscurecendo o epitélio pigmentar da retina e a coróide subjacentes.

Os critérios para a classificação de edema macular significativo são os seguintes: edemas retiniano a 500 mm do centro da fóvea; exsudatos duros a 500 mm da fóvea, associado a edema retiniano adjacente, que pode estar fora do limite de 500 mm; edema de retina com uma área de um disco, a uma distância de 1500 mm do centro da fóvea (77).



**Ilustração 3** - Angiografia com fluoresceína compatível com RDNP e edema macular (87)

O edema macular pode-se classificar da seguinte forma (tabela 4):

**Tabela 4** Classificação Clínica Internacional / Graus de gravidade do Edema macular (78).

<b>Classificação/Grau de edema macular</b>	<b>Sinais encontrados</b>
Edema macular aparentemente ausente	Sem espessamento aparente da retina ou exsudatos duros
Edema macular aparentemente presente	Algum espessamento retiniano ou exsudatos duros no pólo posterior

Se está presente edema macular, pode ser classificado da seguinte forma:

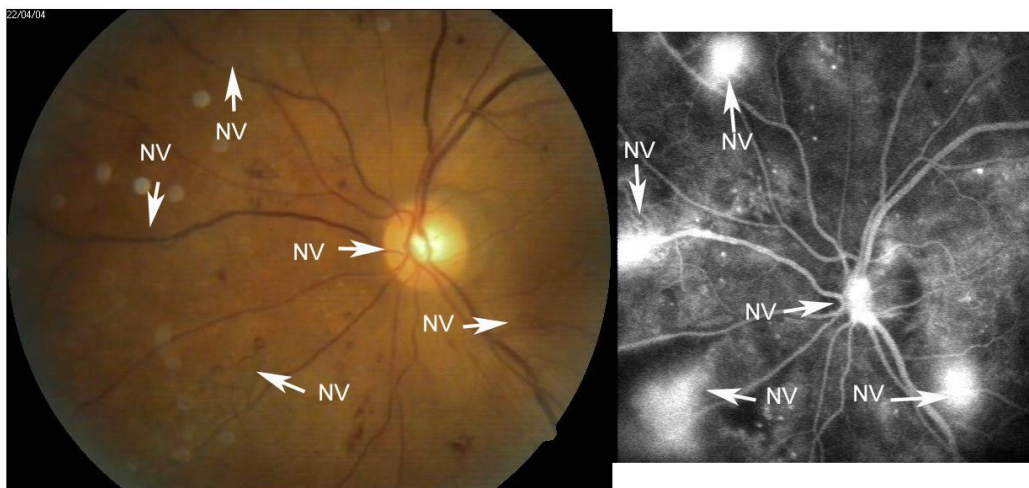
- Ligeiro: algum espessamento retiniano ou exsudatos duros no pólo posterior mas distantes do centro da mácula;
- Moderado: espessamento retiniano ou exsudatos duros aproximando-se do centro da mácula mas não o atingindo;

- Grave: espessamento da retina ou exsudados duros atingindo o centro da mácula (78).

### **Retinopatia Diabética Proliferativa**

É a manifestação mais grave de RD e afeta cerca de 5-10% da população diabética (88). Apresenta como principal característica a neovascularização (aparecimento de neovasos) e/ou proliferação de tecido fibroso. Os neovasos apresentam um endotélio muito fino, o que os torna frágeis e suscetíveis a ruturas. Este evento vai propiciar hipóxia prolongada e formação de zonas isquémicas. Estes fenómenos de neovascularização ocorrem geralmente no disco ótico e/ou nos grandes vasos da retina.

Assim, a neovascularização pode ser dividida em dois grupos: neovascularização no disco (NVD) e neovascularização noutra lugar “elsewhere”(NVE) (89).



**Ilustração 4** - Angiografia com fluoresceína compatível com RDP. As setas indicam formação de novos vasos no disco e noutra lugar (NVD e NVE) (86).

Em estádios mais avançados pode aparecer tecido fibroso (gliose) a rodear os novos vasos sanguíneos, que pode contrair e permitir, o descolamento da retina (85).

Assim, sem tratamento, as principais causas de perda de visão na RDP são: descolamento da retina, hemorragia vítrea e glaucoma neovascular (90).

## **Diagnóstico**

A história clínica detalhada e completa deve ser realizada a qualquer paciente diabético, sendo que, neste caso, existe um maior enfoque para os aspetos relacionados com a RD, sendo eles: a duração da doença, controlo da glicemia (valores de glicemia e de HbA1c), medicação presente e antecedentes médicos e oculares (trauma, cirurgias oculares efetuadas).

No exame objetivo devem ser avaliados minuciosamente, a acuidade visual, pressão intra-ocular, presença de edema macular, sinais de algum tipo de retinopatia, entre outros (92).

Segundo a Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, o exame completo da retina deve ser realizado pelo oftalmologista, devendo incluir um exame anual do fundo ocular sob midríase farmacológica, através da oftalmoscopia directa e/ou, preferencialmente, a biomicroscopia com utilização de uma lente que permita a estereopsia (visão em profundidade) (77)

## **Exames de diagnóstico**

A identificação das alterações oculares que caracterizam o aparecimento da diabetes e que ocorrem em cada estágio da RD durante a progressão da doença passa pela utilização de métodos de diagnóstico que permitam definir e avaliar essas alterações estruturais e funcionais.

Os exames complementares de diagnóstico são: retinografia, angiografia com fluoresceína, ultrassonografia e tomografia de coerência ótica (93).

## **Retinografia**

Este exame consiste numa fotografia estereoscópica a cores do fundo do globo ocular. Constitui o exame *gold standard* para a deteção e classificação da RD, uma vez que atualmente os sistemas de classificação da RD praticados são baseados nos resultados deste exame. Deve ser utilizado para documentar a progressão da patologia e resposta ao tratamento (92). No entanto, apesar dos bons resultados obtidos por esta técnica, são necessários custos elevados e profissionais de saúde treinados para a sua realização e interpretação, tornando difícil a sua implementação (79).

## **Angiografia com fluoresceína**

Este exame consiste na deteção fotográfica, utilizando filtros adequados e sequências fotográficas rápidas, da passagem da fluoresceína na circulação retiniana, imediatamente após a sua injeção endovenosa. A fluoresceína é um corante, com propriedades fluorescentes, que permanece na circulação sem derramar para fora dos vasos, em retinas sem alterações, devido à barreira retiniana. Numa retina com alterações, fluoresce fortemente e permite uma delimitação muito clara e contrastada da rede vascular retiniana.

O desenvolvimento das câmaras de fundo e dos filtros fotográficos permite uma angiografia de alta resolução da retina e da coróide, obtendo-se assim uma maior ampliação dos achados oftalmológicos (93).

No entanto, não se encontra indicado como rotina, pelo que apresenta as seguintes indicações: guia para tratamento de edema macular clinicamente significativo; avaliação de perda súbita de acuidade visual sem explicação e confirmação de suspeita de neovascularização (92).

É, atualmente, o único meio de detectar e estudar áreas de isquemia retiniana e, particularmente, de isquemia macular(78).

## **Ultrassonografia**

A ultrassonografia é um exame que deve ser utilizado sempre que existam opacidades do meio, como cataratas e hemorragias vítreas, que não permitam uma visualização direta da retina através de outros meios (92).

## **Tomografia de Coerência Ótica**

Este exame permite obter imagens transversais da retina, para se avaliar assim a sua espessura. Baseia-se na emissão de um feixe de laser infravermelho, e na posterior medição do tempo de atraso da luz refletida pelas diferentes estruturas oculares; Esta técnica permite assim distinguir as diferentes camadas da retina pela avaliação das diferentes reflexões sofridas pelo feixe emitido nas suas 10 camadas.

Permite a monitorização dos casos de edema macular e é um exame útil em pacientes que não respondem à fotocoagulação e para os quais se considera a vitrectomia (92).

## **Tratamento**

Segundo a Academia Americana de Oftalmologia (2008), o tratamento da RD pode ser 90% eficaz na prevenção da perda de visão severa (acuidade visual menor que 5/200).

O tratamento pode ser tanto cirúrgico, nos estádios mais severos de RD, ou médico (92).

### **Tratamento cirúrgico**

Podem-se considerar três opções, consoante os achados oftalmológicos e o estado de desenvolvimento da doença.

Utiliza-se a fotocoagulação panretiniana para a RDP e foto coagulação focal ou em grelha para o EM.

A vitrectomia é o tratamento cirúrgico recomendado para estadios mais avançados da RD, nomeadamente na presença de hemorragias vítreas e descolamentos tracionais da retina.

O tratamento standard e cuja eficácia tem sido amplamente demonstrada baseia-se na fotocoagulação a laser (89, 92).

### **Fotocoagulação a laser**

O procedimento consiste na coagulação da retina com um raio laser de comprimento de onda específico. As células primariamente danificadas pela fotocoagulação são as células do epitélio pigmentado da retina (EPR) e os melanócitos da coróide. O calor gerado pelo laser é transmitido, causando a coagulação dos tecidos adjacentes (80).

Apesar dos mecanismos pelos quais a foto coagulação atua serem desconhecidos, existem algumas hipóteses formuladas, quanto ao seu meio de atuação:

- Diminuição da produção de fatores de crescimento, por transformação da retina em hipoxia em tecido cicatricial;
- Diminuição do consumo de oxigénio pela retina em sofrimento por hipoxia, facilitando as trocas metabólicas com a coróide;
- Aumento de inibidores angiogénicos por estimulação direta do epitélio pigmentar.

No entanto, existem efeitos adversos nomeadamente perda moderada da visão, diminuição do campo visual, redução da visão a cores e redução de sensibilidade de contraste (89).

### **Fotocoagulação panretiniana**

Estudos demonstraram que a fotocoagulação panretiniana reduz em 50% o risco de perda de visão severa em pacientes com RD num estágio avançado.

Atua na retina periférica, reduzindo as áreas isquêmicas que precipitam a angiogénese (94)

### **Fotocoagulação focal**

A foto coagulação focal é indicada no EM clinicamente significativo (95). Atua na oclusão dos microaneurismas diminuindo o extravasamento destes vasos e estimulam o EPR, reduzindo a degeneração dos fotoreceptores e a progressão da perda de acuidade visual central (80).

### **Vitrectomia**

Procedimento que envolve a remoção cirurgia do vítreo, sangue e tecido fibro vascular da retina. É recomendada em casos de RDP severos e em que foto coagulação panretiniana não foi eficaz (94).

### **Tratamento médico**

As terapêuticas medicamentosas têm sido estudadas com a finalidade de evitarem o aparecimento das primeiras lesões de RD, assim como desacelerarem a sua evolução.

Entre elas destacam-se: inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), anti-agregantes plaquetares e inibidores da angiogénese (80).

## **IECAs**

Existe evidência *in vitro* de que a angiotensina II aumenta a captação de glicose pelos pericitos, induz a libertação de VEGF por células endoteliais da retina e que o bloqueio do sistema renina-angiotensina pode impedir o crescimento de novos vasos

Foi efetuado um estudo randomizado pelo *Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*, demonstrou que o lisinopril reduziu em 50% o risco de progressão de RD e em 80% na progressão para RDP(90).

## **Anti-angregantes plaquetares**

O aumento da agregação plaquetar foi sugerido como contributivo para a patogénese da RD.

O uso de elevadas doses de aspirina causa o decréscimo de leucócitos nos capilares, artérias e veias da retina, de pacientes diabéticos, reduzem a expressão da integrina na superfície de leucócitos e a diminuem a presença de moléculas de adesão na parede dos capilares (95).

## **Inibidores da angiogénese**

O *Ruboxistaurin*, um inibidor da proteína cinase C (PKC), que atua na redução da produção de VEGF, tem sido testado por ter efeitos benéficos e ser eficaz na redução de estádios moderados e severos de RD (95).

## **Prevenção**

A prevenção da RD passa por dois aspetos fundamentais: o controlo dos fatores de risco modificáveis e o rastreio e tratamento precoce.

## **Prevenção de fatores de risco modificáveis**

A incidência de RD, é reconhecidamente relacionada com o tempo da doença e controlo metabólico do paciente diabético, o que constitui o seu principal fator de risco. Assim, tendo por base este conceito, os estudos clínicos realizados procuraram demonstrar essa relação, tendo-se obtido evidências de que o bom controlo glicémico pode prevenir ou retardar a RD (80).

## **Rastreio**

Segundo a Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, o rastreio deve ser realizado a todos os pacientes diabéticos e tem uma boa correlação custo/benefício. Permite o tratamento precoce da RD, antes que surjam lesões irreversíveis da morfoestrutura da retina, ou que obriguem a terapêuticas mais agressivas, repetidas e onerosas, com resultados, no que se refere à função visual, habitualmente pouco significativos (78).

De acordo com a Associação Americana de Diabetes (2001) as guidelines para rastreio de RD são as seguintes:

- Pacientes com DM tipo I devem ser observados por um oftalmologista 3 a 5 anos após o aparecimento da DM. Pacientes com menos de 10 anos constituem uma exceção.
- Pacientes com DM tipo 2 devem ser observados por um oftalmologista no momento do diagnóstico.
- Exames subsequentes devem ser realizados com um intervalo mínimo de um ano tanto para pacientes com DM tipo 1 como para DM tipo 2. A presença e severidade da RD pode levar à necessidade de observações mais frequentes.
- Pacientes com qualquer nível de edema macular, RDNP ou RDP devem ser seguidos por um oftalmologista com experiência nesta área.
- Mulheres com DM que pretendam engravidar devem ser observadas por um oftalmologista e aconselhadas à cerca do risco de desenvolvimento e/ou progressão da RD (92).

**Tabela 5** - Recomendações de exame oftalmológico em pacientes com DM (92)

<b>Tipo de Diabetes</b>	<b>Primeira observação recomendada</b>	<b>Follow-up mínimo de rotina</b>
DM tipo 1	Dentro de 3-5 anos após o diagnóstico da DM em pacientes com mais de 10 anos	Anualmente
DM tipo 2	No momento do diagnóstico da DM	Anualmente
Gravidez em paciente diabético	Antes da concepção e durante o 1º trimestre da gravidez	Depende do resultado da avaliação no 1º semestre

## **Outras complicações oftalmológicas da DM**

As complicações de maior relevância que se manifestam na retina, decorrentes da microangiopatia diabética, são a retinopatia e o edema macular clinicamente significativo como já foi previamente abordado. Estas complicações são referenciadas na literatura como desencadeadoras de efeitos bastante nefastos na visão. No entanto, na DM, outros locais anatómicos do globo ocular são suscetíveis, e não menos importantes, a complicações subsequentes desta patologia.

Assim, podem ser destacadas várias outras patologias: a catarata, glaucoma neovascular, infecções orbitárias agudas, blefarite (inflamação crônica das pálpebras) (96, 97), rubeosis iridis, aumento da transiluminação da íris, paralisia dos pares craneanos III, IV e VI, diminuição da sensibilidade corneana, entre outras (86).

### **Catarata**

Vários estudos demonstram que a DM é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de catarata.

A catarata define-se por uma opacificação ou disfunção ótica da lente, ou cristalino.

Mais de 17 milhões de pessoas apresentam cegueira devido a esta patologia sendo que aproximadamente 25 % com mais de 65 anos e cerca de 50% com mais de 80 anos. O seu desenvolvimento é, na generalidade, um processo muito lento e gradual, apesar de poder existir casos de progressão rápida e bilateral.

A catarata, no paciente diabético, pode ser dividida em dois tipos: tipo metabólico ou juvenil e tipo senil (98).

### **Tipo Metabólico ou juvenil**

O tipo metabólico ou juvenil tende a aparecer em pacientes insulino-dependentes, podendo correlacionar-se com o grau de controlo da DM. As lesões que caracterizam este tipo de catarata localizam-se anatomicamente na região sub-capsular do cristalino e apresentam um aspeto de “flocos de neve” (99), e ainda, opacidades policromáticas (100).

### **Tipo senil**

O tipo senil, que é mais comum, pode ser também denominado de catarata relacionada com a idade. Afeta igualmente pessoas de ambos os sexos, geralmente, com idades superiores a 50 anos. Este tipo é dependente da duração da DM, e é das principais causas de cegueira e deficiência visual em todo o mundo, o que perfaz cerca de 42% dos casos de cegueira total (98).

### **Fatores de risco e fisiopatologia**

O mecanismo fisiopatológico que desencadeia a catarata é denominado de cataratogénese e é influenciado por múltiplos fatores de risco. Entre esses fatores, os mais citados na literatura são: hiperglicemia prolongada, idade, fatores ambientais,

ausência de consumo de antioxidantes, deficiências nutricionais, exposição solar, tabaco, oxidação e peroxidação de lípidos (98, 101).

Para além de um estado de hiperglicemia prolongada, que é comum a todas as complicações tanto macrovasculares como microvasculares, o stress oxidativo é nesta patologia o mecanismo molecular de maior relevância.

As espécies de oxigénio reativas (ROS), portanto os radicais livres, vão proporcionar dano a nível estrutural do cristalino (101).

## **Tratamento**

A procura por agentes antioxidantes tem aumentado nos últimos anos, uma vez que surgem cada vez mais evidências do papel essencial do stress oxidativo na cataratogénese.

Assim, agentes sintéticos, ou naturais, derivados de plantas, podem ser eficazes no atraso ou prevenção da formação da catarata.

No entanto, o único tratamento para a patologia disponível atualmente, passa pela extração cirúrgica da lente com a patologia seguido da sua substituição por um implante sintético (98).

## **Glaucoma**

O glaucoma consiste numa neuro degeneração ocular progressiva através de uma perda gradual das células ganglionares da retina por apoptose (morte celular).

Apresenta-se como a segunda causa de cegueira, afetando 60 milhões de pessoas em todo o mundo e possui similaridades em termos de mecanismos moleculares e patogénicos de outras patologias do Sistema Nervoso Central, como a doença de Alzheimer e Parkinson(102).

O glaucoma pode-se subdividir em vários tipos, sendo o glaucoma neovascular o tipo que se manifesta como complicação ocular da DM (103).

### **Glaucoma neovascular**

O glaucoma neovascular constitui *per si*, uma manifestação de fase avançada da retinopatia diabética. Pode surgir sem que ocorra neovascularização da retina ou disco ótico pelo que é mais comum aquando da retinopatia diabética proliferativa.

Causas mais comuns: retinopatia diabética, oclusão da veia central da retina e síndrome ocular isquémico. Causas menos comuns: radiação e tumores oculares, uveíte e vasculites retiniais (104).



## DISCUSSÃO

A DM apresenta repercussões a longo prazo em vários sistemas de órgãos e tecidos no organismo, que são ricos em capilares, o que faz com que estas complicações crônicas sejam secundárias ao desenvolvimento de microangiopatia.

Alterações similares podem ser encontradas na micro vasculatura dos tecidos orais (105).

Existem várias complicações da DM na cavidade oral, nomeadamente: aumento da taxa de cárie dentária, aumento da prevalência e severidade da doença periodontal, síndrome de boca ardente, disfunção salivar e de paladar, lesões oportunistas, entre outras (2, 106).

Segundo um estudo de Bastos *et al.*, os pacientes com DM analisados, manifestaram não só uma maior prevalência de alterações na mucosa oral mas uma percentagem significativa de lesões potencialmente malignas (2).

Saini *et al.*, realizou um estudo para determinar a prevalência de lesões na cavidade oral na presença da DM e a associação da DM com lesões orais pré-cancerígenas.

Este estudo foi constituído por dois grupos de 420 sujeitos, um grupo com a patologia e outro grupo de controlo.

Concluiu-se que os sujeitos com DM apresentaram uma prevalência significativamente maior de lesões orais como língua geográfica, queilite angular e estomatite protética do que o grupo controlo. Relativamente a lesões pré-cancerígenas foram encontrados dois casos de líquén plano somente no grupo com a patologia (28).

Moore *et al.* (2001), realizou um estudo epidemiológico transversal para inferir a prevalência de sintomas de xerostomia, hipossalivação e possíveis relações com disfunção salivar e complicações da DM. O estudo consistiu em dois grupos: 406 pacientes com DM tipo 1 e 268 para grupo de controlo. Concluiu-se que o grupo com a patologia apresentou maior prevalência quer de xerostomia quer de hipossalivação. Para além disso, das complicações microvasculares diabéticas apenas a neuropatia se encontrou associada a xerostomia e diminuição da função salivar (107).

Relativamente à doença periodontal, esta apresenta repercussões em diversas patologias sistémicas, no entanto, as suas associações são mais fortemente marcadas com a DM (108, 109).

Segundo um documento da Academia Americana de Periodontologia, publicado em 1999, existe uma relação entre a DM e a doença periodontal, sobretudo quando esta se encontra mal controlada, fazendo com que a DM aumente o risco de periodontite (24, 110).

Esta constatação, seguiu-se após a realização de inúmeros estudos realizados ao longo das últimas décadas.

Existe assim, um vasto conjunto na literatura, de estudos observacionais, realizados no âmbito da inter relação existente entre DM tipo 1 e tipo 2 e doença periodontal (111). É amplamente demonstrado que existe uma maior prevalência, incidência, severidade e progressão de pelo menos uma manifestação de doença periodontal em pacientes diabéticos (112, 113).

Por exemplo, um estudo realizado em nativos Americanos do Arizona (Pima Indians), o grupo de indivíduos com a maior ocorrência de DM tipo 2 no mundo, mostrou que a prevalência e severidade de perda óssea e de inserção ao epitélio era maior em pacientes com DM do que pacientes sem a patologia (111, 114).

Ainda neste estudo, a probabilidade de acometimento de doença periodontal estava aumentada três vezes, e pacientes com doença periodontal severa apresentavam uma propensão seis vezes maior, quando perante um mau controlo glicémico (106).

Estudos recentes demonstram que a doença periodontal constitui, um fator agravante do estado de saúde de pacientes com DM, uma vez que mantém o estadió de inflamação sistémica crónica, que resulta nas complicações tardias (21).

A prevalência de DM em pacientes com doença periodontal é o dobro (12,5%), quando comparados com pacientes sem a patologia (6,3%), mesmo sem qualquer diferença associada aos seus fatores de risco ou diferenças em termos gengivais entre diabéticos e um grupo de controlo, sem DM presente (115).

A hiperglicemia crónica e a formação de produtos de glicação avançada (AGEs) constituem a base para as complicações clássicas macro e microvasculares da DM. Este mecanismo encontra-se também envolvido na fisiopatologia da doença periodontal em pacientes diabéticos.

O periodonto é ricamente vascularizado, similar em vários aspetos com a retina ou os glomérulos renais. Assim, a acumulação de AGEs e os seus efeitos tanto nas células da matriz e relações que estas preconizam, aumentam o seu stress oxidativo, alteram a função celular endotelial, aumentam a atividade das metaloproteínases de matriz, alterações estas que são semelhantes a todas as complicações da DM (108).

No entanto, outros mecanismos através dos quais a DM pode influenciar o aparecimento de doença periodontal são: predisposição genética, disfunção de neutrófilos, anomalias vasculares e anomalias na síntese de colagénio (105).

Um vasto conjunto de estudos coloca a relação entre doença periodontal e DM como sendo bidirecional. Uma infeção por bactérias gram negativas vai acionar não só uma inflamação local mas também sistémica (116, 117).

Um mecanismo postulado para esta indução de infeção sistémica é através da translocação dos microrganismos presentes no periodonto e os produtos resultantes do seu biofilme diretamente para a circulação sanguínea (19).

Por outro lado, a progressão da doença periodontal, está dependente da resposta do hospedeiro. A DM induz alterações nas funções imunológicas das células do hospedeiro, desregulando as funções de citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento. Por sua vez, estes eventos geram um estágio de inflamação crónica, rutura progressiva do tecido celular e diminuição da capacidade de reparação tecidual, o que irá provocar uma progressão mais eficaz da doença periodontal (109)

É importante salientar que pacientes com um mau controlo dos níveis de glicose, apresentam maior risco de ter gengivite ou periodontite do que pacientes com DM controlada (118). Por estes dados, conclui-se que o grau de controlo metabólico da DM é um fator importante no desenvolvimento e progressão da doença periodontal.

Aproximadamente 64% dos pacientes com DM apresentam sinais clínicos de inflamação gengival comparativamente com 50% com esses mesmos sinais mas que não apresenta DM (119).

A duração da DM é também um fator importante para a avaliação desta patologia como fator de risco da doença periodontal. Pacientes que apresentam DM tipo 1 há mais de 10 anos têm maior perda de inserção ao epitélio que aqueles que têm DM tipo 1 há menos que 10 anos (119).

Estudos comprovam que pacientes com DM tipo 1 e outras complicações da patologia, como retinopatia ou nefropatia, apresentam uma perda de inserção ao epitélio significativamente maior do que pacientes sem as complicações mencionadas.

Ainda, outros estudos demonstram que pacientes com o DM tipo 1 apresentam maior risco de cetoacidose, retinopatia, nefropatia, concluindo-se que pacientes com DM e complicações associadas apresentam maior probabilidade de terem ainda mais complicações a longo prazo (119).

No que respeita a crianças, o acometimento de DM tipo 1 é evidente nesta faixa etária, sendo que foi realizado um estudo para determinar a prevalência de doença periodontal entre crianças dos 6-18 anos. Dois grupos com 350 crianças cada, um grupo com diabetes e um grupo de controlo conclui que mais de 20% dos locais com doença periodontal, apresentavam perda óssea superior a 2mm, ao passo que no grupo controlo esta percentagem só atingiu os 8%.

Wijnand J. Teeuw *et al.*, realizou uma meta-análise que lhe permitiu concluir que o tratamento da doença periodontal permite melhorias no controlo glicémico de pacientes com DM tipo 2 em pelo menos 3 meses (27, 120).

Ainda, um controlo glicémico na DM *per si*, pode permitir uma diminuição da inflamação gengival, sem que até seja necessário um tratamento da doença periodontal (115).

No que respeita a complicações diabéticas microvasculares, é amplamente demonstrado que o seu acometimento, depende de indivíduo para indivíduo.

Fatores de risco, como é o caso do tabaco demonstram influenciar a incidência de complicações microvasculares.

Uruska *et al.* (2014), realizou um estudo cujo objetivo era avaliar a relação entre pacientes fumadores e a incidência de complicações microvasculares de pacientes com DM tipo 1 e submetidos a tratamento com insulina desde o aparecimento da DM. As conclusões mostraram que nestes pacientes existe uma forte associação entre serem fumadores e desenvolverem complicações microvasculares, com particular destaque para a neuropatia (121).

Assim, as evidências existentes na literatura ao longo das últimas décadas sugerem que a presença de uma complicação microvascular pré-existente (retinopatia, nefropatia ou neuropatia) contribui para o desenvolvimento de outra, ou de outras.

Desta forma, de acordo com os artigos e estudos publicados parece existir uma associação mais demarcada entre a retinopatia diabética e a nefropatia diabética, em comparação com a associação entre nefropatia e neuropatia diabética (3).

Neste contexto, seguem alguns estudos, que fizeram associações entre estas três complicações microvasculares da DM.

Um estudo realizado por Morgan *et al.* (2002), em 10 079 pacientes, demonstrou que apesar de nem todos os pacientes com DM terem desenvolvido complicações, múltiplas complicações ocorreram em mais de um quinto dos indivíduos. Para além disso, a frequência de uma ou múltiplas complicações aumenta com a idade e duração da diabetes.

Estudos recentes revelam que a presença de retinopatia unicamente, pode ser fator de risco para o desenvolvimento de nefropatia diabética e de neuropatia diabética (3).

El-Asnar *et al.* (2002), realizou um estudo em que mostrou que pacientes com retinopatia apresentavam uma maior probabilidade de desenvolvimento de nefropatia, em contraste com pacientes com DM tipo 1 e tipo 2 mas sem sinais evidentes de retinopatia. Ainda, neste mesmo estudo, concluiu-se que a prevalência de nefropatia diabética aumentava com o agravamento de severidade da retinopatia (122).

Mais evidências, nomeadamente após um estudo efetuado por Rossing e colaboradores (2002), onde este mostrou que a presença de retinopatia em pacientes com DM pode prever o desenvolvimento de microalbuminúria (123).

Em paralelo, outro estudo, demonstra também que a retinopatia diabética, em associação com o aumento da pressão sanguínea, é um fator de risco crucial para a progressão de nefropatia diabética.

A prevalência de proteinúria pode também aumentar a severidade de retinopatia diabética (3).

Coppini *et al.*, demonstrou num outro estudo, que pacientes com retinopatia diabética apresentam um risco acrescido de desenvolver neuropatia diabética periférica. Uma percentagem de 19,9 dos pacientes que constituíam a sua amostra desenvolveu neuropatia diabética periférica num período de 12 anos, e em pacientes com retinopatia previamente, a percentagem foi ligeiramente superior (23%) (124).

Relativamente à relação entre nefropatia diabética e outras complicações microvasculares, estudos comprovam que a microalbuminúria está associada ao aumento de prevalência de retinopatia diabética proliferativa e cegueira. De fato, pacientes com macroalbuminúria apresentam um risco 5 vezes acrescido de desenvolver retinopatia proliferativa, do que pacientes com normoalbuminúria (3).

Relativamente à relação entre neuropatia diabética e outras complicações microvasculares, diversas pesquisas mostraram prevalência acrescida de desenvolvimento de neuropatia, em pacientes com retinopatia diabética, existindo maior risco em pacientes com retinopatia diabéticos tipo 1, do que em pacientes diabéticos tipo 2 (3).

Sampathkumar e colaboradores (2005) realizaram um estudo que pretendia fazer uma medição de produtos finais de glicação (AGEs) no soro e correlacionar os seus níveis de DM e microangiopatia, especificamente retinopatia e nefropatia. Numa amostra de 157 indivíduos, estes foram divididos em: grupo de controle não diabéticos, pacientes diabéticos tipo 2 sem microangiopatia e diabéticos tipo 2 com retinopatia ou ambos retinopatia e nefropatia. Os AGEs foram monitorizados através de uma técnica de fluorescência específica e os resultados obtidos foram os seguintes: os níveis séricos de AGEs foram maiores em indivíduos diabéticos sem complicações em comparação com indivíduos não diabéticos. Foram ainda identificados, níveis mais elevados entre os indivíduos diabéticos com retinopatia, com particular incidência em indivíduos diabéticos com retinopatia e nefropatia (125).

Existem também alguns dados na literatura de associações entre esta complicação oftalmológica, que é a retinopatia diabética e a saúde oral.

A RD encontra-se relacionada com o aumento da prevalência de infecções fúngicas por *cândida albicans* em pacientes em DM.

Um estudo efetuado demonstra que a retinopatia está significativamente associada a glossite rombóide mediana e estomatite protética. Os mesmos autores também encontraram associações entre a nefropatia diabética com a glossite rombóide mediana (29).

Outras complicações oftalmológicas encontram-se também associadas com a presença de retinopatia e de DM.

Dal Pizool e colaboradores, efetuaram um estudo para avaliar a prevalência de catarata e os seus fatores de risco numa população de pacientes com DM tipo 1. Numa amostra constituída por 181 pacientes, foram feitos dois grupos: grupo de pacientes com DM tipo 1 e grupo controlo. Concluíram que a prevalência de catarata foi de 19,9%, sendo a presença e a gravidade da retinopatia diabética os principais fatores de risco para desenvolvimento desta (126).

No que respeita às complicações microvasculares é fundamental o seu diagnóstico precoce uma vez que estas podem estar presentes aquando do diagnóstico de DM.

Um estudo realizado em 2009, em 200 pacientes recentemente diagnosticados com DM para comprovar a interdependência de neuropatia, nefropatia, retinopatia, hiperlipidemia e hipertensão presente neste grupo, concluiu-se que uma grande percentagem destes pacientes já possuíam complicações crónicas aquando do diagnóstico (127).

Ainda, Raman e colaboradores (2012), concluíram no seu estudo que de uma população de 1414 pacientes com DM, um terço destes apresentaram uma forma de complicação microvascular: nefropatia, e neuropatia sendo mais comum que a retinopatia (128).



## CONCLUSÕES

A DM apresenta-se como uma patologia que, através das suas complicações a longo prazo, pode colocar em evidência um conjunto de inter-relações entre vários sistemas.

Após ter sido efetuada uma revisão bibliográfica das manifestações orais e oculares da microangiopatia diabética e respetiva correlação, foi possível concluir:

A referida complicação apresenta repercussão tanto ao nível da cavidade oral, como no globo ocular, e até mesmo nos rins ou neurónios.

A DM como patologia endócrina sistémica foi o tema fulcral, destacando-se temáticas como outras complicações microvasculares, como a retinopatia, a nefropatia, a neuropatia diabética, e várias complicações orais.

Neste último grupo destacam-se: doença periodontal, língua geográfica, queilite angular e estomatite protética; aumento da taxa de cárie dentária; aumento da prevalência de xerostomia e hipossalivação e de lesões potencialmente malignas.

Nas manifestações orais a doença periodontal assume particular relevância, sendo por isso denominada a sexta complicação da DM.

Os mecanismos bioquímicos, desencadeados por estadios de hiperglicémia prolongada estão no cerne de todas as complicações da DM e correlacionam-se entre si.

O diagnóstico precoce e um controlo glicémico adequados são fatores essenciais para a prevenção e melhor prognóstico desta patologia, cujos efeitos se podem manifestar drasticamente, colocando em causa a saúde do indivíduo.



## BIBLIOGRAFIA

1. Organization WH. Fact Sheet. Abril 2012.; Contract No.: n°318.
2. Bastos AS, Leite AR, Spin-Neto R, Nassar PO, Massucato EM, Orrico SR. Diabetes mellitus and oral mucosa alterations: prevalence and risk factors. *Diabetes research and clinical practice*. 2011;92(1):100-5.
3. Girach A, Vignati L. Diabetic microvascular complications--can the presence of one predict the development of another? *Journal of diabetes and its complications*. 2006;20(4):228-37.
4. Kuo LC, Polson AM, Kang T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public health*. 2008;122(4):417-33.
5. Retnakaran R, Zinman B. Type 1 diabetes, hyperglycaemia, and the heart. *The Lancet*. 2008;371(9626):1790-9.
6. Leiter LA. The prevention of diabetic microvascular complications of diabetes: is there a role for lipid lowering? *Diabetes research and clinical practice*. 2005;68 Suppl 2:S3-14.
7. Aras S, Varli M, Tek I, Cengiz OK, Yalcin A, Atli T. The relationship of plasma viscosity with microvascular complications in the diabetic elderly and its predictive value. *European Geriatric Medicine*. 2012;3(5):271-6.
8. Romero P, Salvat M, Fernandez J, Baget M, Martinez I. Renal and retinal microangiopathy after 15 years of follow-up study in a sample of Type 1 diabetes mellitus patients. *Journal of diabetes and its complications*. 2007;21(2):93-100.
9. Chistiakov DA. Diabetic retinopathy: pathogenic mechanisms and current treatments. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2011;5(3):165-72.
10. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Progress in retinal and eye research*. 2011;30(5):343-58.
11. Najafi L, Malek M, Valojerdi AE, Aghili R, Khamseh ME, Fallah AE, et al. Dry eye and its correlation to diabetes microvascular complications in people with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications*. 2013;27(5):459-62.

12. Kojima H, Kim J, Chan L. Emerging roles of hematopoietic cells in the pathobiology of diabetic complications. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2014.
13. Alghadyan AA. Diabetic retinopathy - An update. *Saudi journal of ophthalmology : official journal of the Saudi Ophthalmological Society*. 2011;25(2):99-111.
14. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *The Lancet*. 2008;371(9626):1800-9.
15. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(5 Suppl):S35-42.
16. Watanabe K. Periodontitis in diabetics: is collaboration between physicians and dentists needed? *Disease-a-month : DM*. 2011;57(4):206-13.
17. Movva LR, Ho DKL, Corbet EF, Leung WK. Type-2 diabetes mellitus, metabolic control, serum inflammatory factors, lifestyle, and periodontal status. *Journal of Dental Sciences*. 2014.
18. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *The Lancet*. 2005;366(9499):1809-20.
19. Chang P-C, Lim LP. Interrelationships of periodontitis and diabetes: A review of the current literature. *Journal of Dental Sciences*. 2012;7(3):272-82.
20. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37 Suppl 1:S81-90.
21. Meenawat Ajita PK, Govila Vivek, Meenawat Anand S, Maheshwari Anuj. Periodontal disease and type 1 diabetes mellitus: Associations with glycemic control and complications: An Indian perspective. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2013(7):61-3.
22. Dennis L. Kasper EB, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson. *Harrison Medicina Interna*. 16<sup>o</sup>, editor: Mcgraw-Hill 2005.
23. Yang G, Lucas R, Caldwell R, Yao L, Romero MJ, Caldwell RW. Novel mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Journal of cardiovascular disease research*. 2010;1(2):59-63.
24. Rajesh V. Lalla, D'Ambrosio J. Dental management for patient with diabetes mellitus. *JADA*. 2001;132:1425-32.
25. Matthews DC. The Relationship Between Diabetes and Periodontal Disease. *Journal de l'Association dentaire canadienne*. 2002;68(3):161-4.

26. Xu Xiong PB, Vastardis S, Pridjian G. Periodontal disease and gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;195:1086-9.
27. Kuo LC, Polson M. A, Kang T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: A review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health* 2008;122:417-33.
28. Saini R, Al-Maweri A. S, Saini D, Ismail N. S, Ismail A. R. Oral mucosal lesions in non oral habit diabetic patients and association of diabetes mellitus with oral precancerous lesions. *Diabetes research and clinical practice*. 2010(89):320-6.
29. Guggenheimer J MP, Rossie K et al. Insulin dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies II. Prevalence and characteristics of non-candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000(89):563-9.
30. Quirino MR BE, Paula CR. Oral manifestations of diabetes mellitus in controlled and uncontrolled patients. *Brans Dent J*. 1995;6:131-6.
31. Ira B. Lamster EL, Wenche S. Borgnakke, George W. Taylor. The relationship between oral health and diabetes mellitus. *JADA*. 2008;139:19-24.
32. Awatif Y. Al-Maskari MYA-M, Salem Al-Sudairy. Oral Manifestations and Complications of Diabetes Mellitus. 2011;11(2):179-86.
33. Moss SJ. The case for retaining the current supplementation schedule. *J Public Health Dent*. 1999;59:259-62.
34. Wiener R. C, Wou B, Crout R, Wiener M, Plassman B, Kao E, McNeil D. Hyposalivation and xerostomia in dentate older adults. *J Am Dent Assoc*. 2010;141(3):279-84.
35. Jawed M, Shahid SM, Qader SA, Azhar A. Dental caries in diabetes mellitus: role of salivary flow rate and minerals. *Journal of diabetes and its complications*. 2011;25(3):183-6.
36. Organization WH. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. 2009.
37. Chalmers JM. Minimal intervention dentistry: A new focus for dental hygiene. *Dentistry Today*. 2008;27:132-6.
38. Biesbrock AR, Bartizek R. D, Gerlach R. W, Jacobs S. A, Archila, L. A. Dose response efficacy of sodium fluoride dentifrice at 9 and 12 months with a supervised brushing regimen. *American Journal of Dentistry*. 2003;16:99-104.

39. Carranza Jr, Newman, Fermin A, Newman, Michael G. *Periodontia Clínica*. 11<sup>a</sup> ed 2012.
40. Lindhe J KT. *Tratado de Periodontologia Clínica e Implantologia Oral*. 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro 2005.
41. Silva J.A.F, Lorencini M, Reis J.R.R, Carvalho H.F, Cagnonc V. H. A, Stach-Machado D.R. The influence of type I diabetes mellitus in periodontal disease induced changes of the gingival epithelium and connective tissue. *Tissue and Cell*. 2008;40:283-92.
42. Pihlstrom L. B, Michalowicz S. B, BSM, Johnson W. N. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005;366:1809-20.
43. Preshaw M. P, Alba L. A, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012;(55):21-31.
44. Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction - a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochimica et biophysica acta*. 2013;1832(12):2216-31.
45. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *International journal of biological sciences*. 2013;9(10):1057-69.
46. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation*. 2003;108(12):1527-32.
47. Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, Siasos G, Latsios G, Tentolouris K, et al. Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(8):667-76.
48. Clarke M, Dodson PM. PKC inhibition and diabetic microvascular complications. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2007;21(4):573-86.
49. Ergul A. Endothelin-1 and diabetic complications: focus on the vasculature. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2011;63(6):477-82.
50. Schalkwijk G. C, Stehouwer AD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clinical Science*. 2005;109:143-59.

51. Yuan SY. Protein kinase signaling in the modulation of microvascular permeability. *Vascular Pharmacology*. 2002;39(4-5):213-23.
52. Aguiar K. G. L, Villela R. N, Bouskela E. A Microcirculação no Diabetes: Implicações nas Complicações Crônicas e Tratamento da Doença. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(2):204-11.
53. Blicklé JF, Doucet J, Krummel T, Hannedouche T. Diabetic nephropathy in the elderly. *Diabetes & Metabolism*. 2007;33:40-55.
54. Moresco N. R, Sangoi B. M, Carvalho M. A. J, Tatsch E, Bochi V. G. Diabetic nephropathy: Traditional to proteomic markers. *Clinica Chimica Acta*. 2013;421:17-30.
55. Najafian B, Mauer M. Progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2009;83:1-8.
56. Phillips AO. Diabetic nephropathy. *Medicine*. 2011;39(8):470-4.
57. G. Soldatos, Cooper E. M. Diabetic nephropathy: Important pathophysiologic mechanisms. *Diabetes Research and Clinical Practise*. 2008;82(75-79).
58. Magri J. C, Fava S. The role of tubular injury in diabetic nephropathy. *European journal of internal medicine*. 2009;20:551-5.
59. Vinod PB. Pathophysiology of diabetic nephropathy. *Clinical Queries: Nephrology*. 2012;1(2):121-6.
60. Corrêa-Giannella L. M, Vieira M. S. A Predisposição Genética para o Desenvolvimento da Microangiopatia no DM1. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(2):375-86.
61. Vivian M. E, Rubinstein B. G. Pharmacologic Management of Diabetic Nephropathy. *Clinical Therapeutics*. 2002;24(11).
62. Brown WV. Microvascular complications of diabetes mellitus: renal protection accompanies cardiovascular protection. *The American journal of cardiology*. 2008;102(12A):10L-3L.
63. Matuszewski W, Bandurska-Stankiewicz E, Wiatr-Bykowska D, Myszka-Podgórska K, Kamińska U. Diabetic neuropathy. *Polish Annals of Medicine*. 2013;20(2):154-9.
64. Yagihashi S, Yamagishi S, Wada R. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms. *Diabetes research and clinical practice*. 2007;77 Suppl 1:S184-9.

65. Lincoln J, Shotton HR. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Tzu Chi Medical Journal*. 2008;20(3):161-8.
66. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacology & therapeutics*. 2008;120(1):1-34.
67. Hartemann A, Attal N, Bouhassira D, Dumont I, Gin H, Jeanne S, et al. Painful diabetic neuropathy: diagnosis and management. *Diabetes Metab*. 2011;37(5):377-88.
68. Perkins BA, Bril V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. *Clinical Neurophysiology*. 2003;114(7):1167-75.
69. Remington LA. *Clinical Anatomy of the Visual System*. 2 ed2005.
70. Purves D, Augustine George J, Fitzpatrick David, Hall William C, LaMantia Anthony-Samuel, McNamara James O, White Leonard. *Neurociências. Artmed*. 4ªed2010;
71. Malhotra A, Minja FJ, Crum A, Burrowes D. Ocular anatomy and cross-sectional imaging of the eye. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2011;32(1):2-13.
72. Moore KL. *Anatomia Orientada para a Clínica*. 6ª ed2011.
73. Serrarbassa D. P; Dias AFG; Vieira MF. Novos conceitos em retinopatia diabética: dano neurológico versus dano vascular. *Arq Bras Oftalmol*. 2008:459-63.
74. Bosco A.; Lerário AC; Soriano D, Santos RF; Massote P; Galvão D; Franco AC; Purisch S. Antônio Rodrigues Ferreira. *Retinopatia Diabética*. *Arq Brasileiros de Endocrinol*. 2005.
75. Cunha-Vaz J, Bernardes R. Nonproliferative retinopathy in diabetes type 2. Initial stages and characterization of phenotypes. *Progress in retinal and eye research*. 2005;24(3):355-77.
76. Ola MS, Nawaz MI, Siddiquei MM, Al-Amro S, Abu El-Asrar AM. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *Journal of diabetes and its complications*. 2012;26(1):56-64.
77. Kanski JJ. *Oftalmologia clínica: uma abordagem sistemática*. Revinter. 2000;471-85.
78. *Oftalmologia SPd*. RD-gdl 0010 GER. *Oftalmologia*, editor. 2009.

79. Esteves J, Laranjeira F. A, Roggia M. F, Dalpizol M, Scocco C, Kramer CK, Azevedo MJ., Canani LH. Fatores de Risco para Retinopatia Diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(3):481-41.
80. Rebelo TAA. Retinopatia Diabética: Uma Revisão Bibliográfica [Revisão da literatura]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2008.
81. Ning Cheung PM, Tien Yin Wong. Diabetic retinopathy. *Lancet.* 2010;376(July 10).
82. Stitt AW. The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Experimental and Molecular Pathology.* 2003;75(1):95-108.
83. Boulton JCaM. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. *Eye* 2002;16:242-60.
84. A. Moreno. Diabetic retinopathy. *Nutr Hosp* 2013;28(2):53-6.
85. Macleod S, Forrester JV. Diabetic Retinopathy. *Medicine.* 2002;30(2):41-4.
86. Negi AV, S. An overview of the eye in diabetes. *journal of the Royal Society of Medicine.* 2003(96):266-72.
87. Ophthalmology ICO. ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. 2013.
88. Arcidiacono MV, Traveset A, Rubinat E, Ortega E, Betriu A, Hernandez M, et al. Microangiopathy of large artery wall: a neglected complication of diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 2013;228(1):142-7.
89. Simo R, Hernandez C, European Consortium for the Early Treatment of Diabetic R. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM.* 2014;25(1):23-33.
90. Porta M, Allione A. Current approaches and perspectives in the medical treatment of diabetic retinopathy. *Pharmacology & therapeutics.* 2004;103(2):167-77.
91. Mookiah MR, Acharya UR, Chua CK, Lim CM, Ng EY, Laude A. Computer-aided diagnosis of diabetic retinopathy: a review. *Computers in biology and medicine.* 2013;43(12):2136-55.
92. Ophthalmology AAO. Preferred Practice Pattern: Diabetic Retinopathy. 2008. p. 9-11.
93. Raczynska D, Zorena K, Urban B, Zalewski D, Skorek A, Malukiewicz G, et al. Current Trends in the Monitoring and Treatment of Diabetic Retinopathy in Young Adults. *Mediators of inflammation.* 2014;2014:492926.

94. Fante RJ, Durairaj VD, Oliver SC. Diabetic retinopathy: An update on treatment. *The American journal of medicine*. 2010;123(3):213-6.
95. Chakrabarti R, Harper CA, Keefe JE. Diabetic retinopathy management guidelines. *Expert Rev Ophthalmol* 2012;7(5):417-39.
96. Ozdemir M. Risk factors for ocular surface disorders in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practise*. 2003(59):195-9.
97. M. Ozdemir MAB, A. Cetinkaya, G. Ozdemir. Risk factors for ocular surface disorders in patients with diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. 2003;59:195-9.
98. Patel DK, Prasad SK, Kumar R, Hemalatha S. Cataract: A major secondary complication of diabetes, its epidemiology and an overview on major medicinal plants screened for anticataract activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. 2011;1(4):323-9.
99. Figueiredo I.V, Caramona MM. Complicações da Diabetes Mellitus. *Separata de: Boletim da Faculdade de Farmácia de Coimbra*. 1991;15(2):13-8.
100. Broni A. J, Sparrow J, Browni NAP, Hardingi JJ, Blakytiny R. The lens in diabetes. *Eye*. 1993;7:260-75.
101. Ho M-C, Peng Y-J, Chen S-J, Chiou S-H. Senile cataracts and oxidative stress. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*. 2010;1(1):17-21.
102. Faiq MA, Dada R, Saluja D, Dada T. Glaucoma - Diabetes of the brain: A radical hypothesis about its nature and pathogenesis. *Medical hypotheses*. 2014;82(5):535-46.
103. Quigley HA. Glaucoma. *The Lancet*. 2011;377(9774):1367-77.
104. Hayreh SS. Neovascular glaucoma. *Progress in retinal and eye research*. 2007;26(5):470-85.
105. Poplawska-Kita A, Siewko K, Szpak P, Krol B, Telejko B, Klimiuk PA, et al. Association between type 1 diabetes and periodontal health. *Advances in medical sciences*. 2014;59(1):126-31.
106. Preshaw PM. Periodontal disease and diabetes. *Journal of dentistry*. 2009;37(8):S575-7.
107. Moore PA, Etzel KR, Weyant RJ, Trevor O. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;92:281-91.

108. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*. 2008;15:135-41.
109. Kardesler L, Buduneli N, Biyikoglu B, Cetinkalp S, Kutukculer N. Gingival crevicular fluid PGE2, IL-1beta, t-PA, PAI-2 levels in type 2 diabetes and relationship with periodontal disease. *Clinical biochemistry*. 2008;41(10-11):863-8.
110. Periodontology AAO. Diabetes and Periodontal Diseases (position paper). *J Periodontol* 1999;70:935-49.
111. Mealey BL, Oates TW. Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. *J Periodontol*. 2006;77(8):1289-303.
112. Teng YTT, Taylor GW, Scannapieco F, Kinane DF, Curtis M, Beck JD, Kogon S. Periodontal Health and Systemic Disorders. *Journal of the Canadian Dental Association*. 2002;68(3):188-92.
113. Jansson H, Lindholm E, Lindh C, Groop L, Bratthall G. Type 2 diabetes and risk for periodontal disease: a role for dental health awareness. *J Clin Periodontol* 2006;33:408-14.
114. Emrich LJ SM, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1991;62:123-31.
115. Movva LR, Ho DKL, Corbet EF, Leung WK. Type-2 diabetes mellitus, metabolic control, serum inflammatory factors, lifestyle, and periodontal status. *Journal of Dental Sciences*. 2014;9(1):1-9.
116. Gurav AN. Periodontal therapy – An adjuvant for glyceemic control. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2012(6):218-23.
117. Winkelhoff AJ LB, Reijden WA, Velden U. Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *J Clin Periodontol* 2002;29:1023-8.
118. DF Kinane GM. Periodontal manifestations of systemic disease. *Australian Dental Journal* 2001;46(1):2-12.
119. Ryan ME, Carnu O, Angela Kamer. The influence of diabetes on the periodontal tissues. *JADA*. 2003;134.
120. Wiknand J, Teeuw VEAG, Bruno G, Loos. Effect of Periodontal Treatment on Glyceemic Control of Diabetic Patients. *Diabetes care*. 2010;33(2):421-7.

121. Uruska A, Araszkievicz A, Uruski P, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Higher risk of microvascular complications in smokers with type 1 diabetes despite intensive insulin therapy. *Microvascular research*. 2014;92:79-84.
122. El-Asrar AM, Al-Rubeaan, K. A., Al-Amor, S. A., Moharram, O. A., & Kangave D. Retinopathy as a predictor of other diabetic complications *International Ophthalmology*. 2002;24:1-11.
123. Rossing P, Hougaard P, Parving, H. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: A 10-year prospective observational study. *Diabetes care*. 2002;25:859-64.
124. Coppini DV, Wellmer C, Young PJ, Anand, P, Sfnksen PH. The natural history of diabetic peripheral neuropathy determined by a 12 year prospective study using vibration perception thresholds. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2001;8:520-4.
125. Sampathkumar R, Balasubramanyam M, Rema M, Premanand C, Mohan V. A novel advanced glycation index and its association with diabetes and microangiopathy. *Metabolism: clinical and experimental*. 2005;54(8):1002-7.
126. Pizzol MM, Scococo CA, Roggia MF, Rosa CM, Lambert JH, Canani LH. Catarata e diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(4):564-7.
127. Heydari I, Radi V, Razmjou S, Amiri A. Chronic complications of diabetes mellitus in newly diagnosed patients. *International Journal of Diabetes Mellitus*. 2010;2(1):61-3.
128. Raman R, Gupta A, Krishna S, Kulothungan V, Sharma T. Prevalence and risk factors for diabetic microvascular complications in newly diagnosed type II diabetes mellitus. *Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, report 27)*. *Journal of diabetes and its complications*. 2012;26(2):123-8.