



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Alterações microvasculares da retina e risco de doença arterial coronariana em pacientes diabéticos – uma revisão sistemática

Leila Cibele Lopes dos Santos

Salvador (Bahia)

Fevereiro, 2014

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

S237 Santos, Leila Cibele Lopes dos
Alterações microvasculares da retina e risco de doença arterial coronariana em pacientes diabéticos – uma revisão sistemática / Leila Cibele Lopes dos Santos. Salvador: LCL, Santos, 2014.

VIII; 26 fls. : il.

Orientador: Prof. Dr. Edmundo José Nassri Câmara.
Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Doença arterial coronariana 2. Retinopatia diabética. 3. Diabetes mellitus . I. Câmara, Edmundo José Nassri. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU – 616.12-039



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Alterações microvasculares da retina e risco de doença arterial coronariana em pacientes diabéticos – uma revisão sistemática

Leila Cibele Lopes dos Santos

Professor orientador: **Edmundo José Nassri Câmara**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)

Fevereiro, 2014

Monografia: *Alterações Microvasculares da retina e risco de doença arterial coronariana em pacientes diabéticos – uma revisão sistemática*, de Leila Cibele Lopes dos Santos.

Professor orientador: Edmundo José Nassri Câmara

COMISSÃO REVISORA

- **Edmundo José Nassri Câmara** (Presidente), Professor Associado III do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- **André Gusmão Cunha**, Professor Auxiliar I do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- **Vanda Maria Mota de Miranda**, Professora Associada I do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- **Vitor Rosa Ramos de Mendonça**, Doutorando do Programa de Pós graduação em Patologia Humana e Experimental (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IV Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2014.

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu,
mas pensar o que ninguém ainda pensou
sobre aquilo que todo mundo vê.”*

(Arthur Schopenhauer)

Ao meu filho **Matheus Lopes dos Santos**

EQUIPE

- Leila Cibele Lopes dos Santos, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Endereço eletrônico: lopes.leila@gmail.com; telefone para contato: (71)9974-9872;
- Edmundo Câmara, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA
- Emanuele Viana Cerqueira, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos Próprios

AGRADECIMENTOS

- Ao meu Professor Orientador, **Edmundo Câmara**, pela solicitude, disponibilidade constante, além da compreensão e paciência que demonstrou durante a elaboração dessa monografia, e por fim, porém não menos importante, pelo exemplo de pessoa e profissional, que contribuíram para minha formação acadêmica.
- Ao Professor **José Tavares-Neto**, pela dedicação nos ensinamentos para elaboração das monografias, contribuindo para um curso médico de maior qualidade, além da compreensão, sensibilidade e apoio demonstrados. Um verdadeiro exemplo de ética e sabedoria, essenciais para a vida de um médico.
- À amiga **Emanuele Cerqueira**, pelo apoio e orientações esclarecedoras, fundamental para elaboração dessa monografia.
- À amiga **Cissa Lopes**, pelo apoio profissional e emocional, além da amizade dedicados durante todo período da minha formação acadêmica.
- À minha família, em especial ao meu filho **Matheus Lopes**, por demonstrar tanto amor e me fazer enxergar a vida com os olhos do coração, a minha mãe **Aidê Lima**, pelo exemplo de uma grande mulher guerreira, por acreditar em mim e me apoiar e orientar em tudo que sempre precisei, a minha tia-mãe **Jussara Lima**, por sempre acreditar no meu potencial e estar sempre ao meu lado com muito cuidado e carinho, a **Leandro Nunes**, pelo amor, companheirismo e apoio sempre, a meu pai **José Ailton Lopes** e à minha irmã **Lize Mirela Lopes**, pelo amor, palavras de carinho e sabedoria constantes.
- À todos os meus amigos e colegas de turma e do trabalho, que contribuíram direta ou indiretamente à minha formação acadêmica.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS, FLUXOGRAMAS E TABELAS.....	2
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	3
I. RESUMO.....	4
II. OBJETIVO.....	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	6
III.1. Doença arterial coronariana.....	6
III.1.1. Estratificação do risco.....	7
III.2. Angiogramografia.....	10
III.3. Diabetes Mellitus e a DAC.....	10
III.3.1. Retinopatia Diabética.....	11
III.4. Avaliação dos vasos da retina e sua relação com DAC.....	11
IV. METODOLOGIA.....	12
IV.1. Critérios de inclusão.....	12
IV.2. Critérios de exclusão.....	13
V. RESULTADOS.....	14
VI. DISCUSSÃO.....	21
VII. CONCLUSÃO.....	23
VIII. SUMMARY.....	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

ÍNDICE DE FIGURAS, FLUXOGRAMAS E TABELAS

FLUXOGRAMA

FLUXOGRAMA I. Fluxograma para busca / seleção de artigos na revisão sistemática, julho – outubro 2013.....	14
---	----

QUADROS

QUADRO I. Escore de Risco de Framingham.....	8
QUADRO II. Relação do risco absoluto e pontuação do ERF.....	9
QUADRO III. Pacientes com alto risco cardíaco.....	9
QUADRO IV. Número de participantes, por autor e ano de publicação, em artigos selecionados para revisão sistemática, julho-outubro de 2013.....	14
QUADRO V. Métodos diagnósticos, por autor e ano de publicação, em artigos selecionados para revisão sistemática, julho-outubro de 2013.....	15
QUADRO VI. Objetivos e conclusões, por autor e ano de publicação, em artigos selecionados para revisão sistemática, julho-outubro de 2013.....	18
QUADRO VII. Resultados, por autor e ano de publicação, em artigos selecionados para revisão sistemática, julho-outubro de 2013.....	19
QUADRO VIII. Limitações dos estudos, por autor e ano de publicação, em artigos selecionados para revisão sistemática, julho-outubro de 2013.....	19

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAC: Calcificação da artéria coronária

CI: Cardiopatia isquêmica

DA: Coronária descendente anterior

DAC: Doença Arterial Coronariana

DCV: Doença Cardiovascular

DM: Diabetes Mellitus

DRC: Doença Renal Crônica

DVP: Doença vascular periférica

EMCS: Edema macular clinicamente significativo

ERF: Escore de risco de Framingham

EURODIAB: Estudo da Europa e Diabetes

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

HbA1c: Hemoglobina Glicosilada

ICP: Intervenção coronária percutânea

MESA: Estudo multiétnico de Aterosclerose

NSD: Neuropatia Sensitiva Distal

PAS: pressão arterial sistólica

RCRIC: Estudo de coorte de retinopatia em insuficiência renal crônica

RD: Retinopatia Diabética

RDNP: Retinopatia Diabética Não-Proliferativa

RDP: Retinopatia Diabética Proliferativa

RM: Revascularização miocárdica

I – RESUMO

Introdução: Doença arterial coronariana (DAC) é a causa mais comum de isquemia miocárdica, que é um distúrbio onde há um suprimento inadequado de oxigênio para o miocárdio. A DAC representa uma importante causa de morbi-mortalidade com elevados custos, e fatores de risco tais como diabetes, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, obesidade e tabagismo predizem sua prevalência. Um evento coronariano é o principal desfecho em portadores de DAC. Pacientes diabéticos são identificados como indivíduos com doença equivalente a uma manifestação prévia da DAC, categorizados como pacientes de alto risco coronariano. O exame padrão-ouro para avaliação de DAC é a angiocoronariografia, porém predispõem os pacientes a um risco maior de morbi-mortalidade sobretudo em idosos. Foi observado em literatura que existe uma forte associação de aterosclerose em vasos da retina e alterações ateroscleróticas coronarianas.

Objetivos: Avaliação das alterações dos vasos da retina e sua relação como preditor de doença arterial coronariana em pacientes diabéticos. **Metodologia:** Revisão sistemática de literatura a partir de artigos pesquisados na base de dados MEDLINE. **Resultados** Foram encontrados 286 artigos, e desses foram selecionados 6 artigos que trazem forte associação de alterações na microvasculatura da retina e doença arterial coronariana. **Conclusão:** Serão necessários mais estudos para descrever as alterações específicas nos vasos retinianos de pacientes diabéticos com DAC. Embora pacientes diabéticos apresentem alto risco para DAC, testes não invasivos que adicionem predição de risco, são de grande relevância, visto a alta prevalência de DM e DAC mundialmente.

Palavras chaves: 1. Doença Arterial Coronariana; 2. Retinopatia Diabética; 3. Diabetes Mellitus

II – OBJETIVOS

GERAL:

Avaliar, através de uma revisão sistemática, a relação de alterações dos vasos da retina como preditores de doença arterial coronariana em pacientes diabéticos.

ESPECÍFICOS:

- 1- Identificar alterações dos vasos da retina, como anormalidades no calibre dos vasos, aumento do brilho arteriolar, microaneurismas, vasoconstricção focal e compressão arterio-venosa.
- 2- Associar alterações microvasculares da retina com achados de alterações coronarianas identificados através da angiocoronariografia.
- 3- Associar alterações microvasculares da retina com evidências de doença isquêmica do coração, por métodos não invasivos, com o angiotomografia coronariana, cintilografia miocárdica ou teste ergométrico ou através de história pregressa.

III - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1. Doença arterial coronariana

A doença arterial coronariana (DAC) representa a causa mais importante de morte dentre as doenças cardiovasculares, e estas representam a maior causa de morte no Brasil e no mundo [1]. A DAC é a causa mais comum de isquemia miocárdica, que é um distúrbio onde há um suprimento inadequado de oxigênio para o miocárdio [2]. Tem-se demonstrado um declínio nos países desenvolvidos nos últimos 30 anos, e em contraste, apresentando valores estáveis em países em desenvolvimento [3].

A DAC representa uma importante causa de morbi-mortalidade com elevados custos. Diabetes, hipertensão, dislipidemia, tabagismo e história familiar são considerados fatores de risco maiores para esta patologia e suas manifestações clínicas [4].

Além de valvopatias e miocardiopatia hipertrófica, a DAC tem como maior causa a doença aterosclerótica, que é caracterizada por uma patologia crônica, progressiva e sistêmica, onde ocorre uma reação inflamatória devido a existência de uma lesão endotelial, além da perda das propriedades antitrombóticas do vaso e obstrução da sua luz [5]. A lesão endotelial aumenta a permeabilidade dos vasos às lipoproteínas, que são retidas e dão início à formação da placa aterosclerótica. Estas últimas são constituídas de um núcleo lipídico (colesterol) e um envolvimento fibroso (colágeno). As placas estáveis tem predomínio de colágeno, enquanto as instáveis tem predomínio de fatores inflamatórios e colesterol. A ruptura das placas instáveis, expõem os vasos à um conteúdo altamente trombogênico, definido processo aterotrombótico [6].

Uma das consequências da DAC são as chamadas síndromes coronarianas agudas (SCA), que são classificadas em SCA com supradesnível do segmento ST e síndromes isquêmicas

miocárdicas instáveis (SIMI), estas últimas divididas em angina instável (AI) e SCA sem supradesnível do segmento ST no eletrocardiograma (ECG). A maioria das SCA com supradesnível de ST levam ao óbito nas primeiras horas, e os pacientes que sobrevivem estão sujeitos a sequelas como arritmias ventriculares ou insuficiência cardíaca, condições que podem ocasionar morte súbita ou comprometer a qualidade de vida dos pacientes [4,7].

III.1.1 Estratificação do risco

Um evento coronariano é o principal desfecho que ocorre com os pacientes com doença arterial coronariana. Sendo assim, a identificação de indivíduos assintomáticos se faz necessário, com o objetivo de se manejar adequadamente a patologia, com terapêuticas eficientes, retardando o aparecimento de SCA. Nesse contexto, a estratificação de risco de desenvolver a aterosclerose é feita através da avaliação dos fatores de risco, ou seja, identificação dos preditores de doença arterial coronariana. Estes preditores estão descritos na figura 1, como o escore de risco de Framingham (ERF), um dos algoritmos utilizados com a finalidade de estratificação de risco cardíaco em indivíduos caracterizados com risco baixo. O ERF estima probabilidade de desenvolvimento do evento em 10 anos. [6]

A figura 2 relaciona o total de pontos identificados pelo ERF e seu risco absoluto.

Pacientes diabéticos são identificados como indivíduos com manifestação prévia da doença, categorizados como pacientes de alto risco coronariano, conforme figura 3.

Quadro 1: Escore de risco de Framingham

HOMENS						MULHERES					
Idade	Pontos					Idade	Pontos				
20-34	-9					20-34	-7				
35-39	-4					35-39	-3				
40-44	0					40-44	0				
45-49	3					45-49	3				
50-54	6					50-54	6				
55-59	8					55-59	8				
60-64	10					60-64	10				
65-69	11					65-69	12				
70-74	12					70-74	14				
75-79	13					75-79	16				

Colesterol	idade	idade	idade	idade	idade	Colesterol	idade	idade	idade	idade	idade
Total, mg/dL	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	Total, mg/dL	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
< 160	0	0	0	0	0	< 160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0	160-199	4	3	2	1	1
200-239	7	5	3	1	0	200-239	8	6	4	2	1
240-279	9	6	4	2	1	240-279	11	8	5	3	2
≥280	11	8	5	3	1	≥280	13	10	7	4	2

Fumo	idade	idade	idade	idade	idade	Fumo	idade	idade	idade	idade	idade
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79		20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Não	0	0	0	0	0	Não	0	0	0	0	0
Sim	8	5	3	1	1	Sim	9	7	4	2	1

HDL-colesterol (mg/dL)	Pontos	HDL-colesterol (mg/dL)	Pontos
≥ 60	-1	≥ 60	-1
50-59	0	50-59	0
40-49	1	40-49	1
< 40	2	< 40	2

PA (sistólica, mm Hg)	não tratada	tratada	PA (sistólica, mm Hg)	não tratada	tratada
< 120	0	0	< 120	0	0
120-129	0	1	120-129	1	3
130-139	1	2	130-139	2	4
140-159	1	2	140-159	3	5
≥ 160	2	3	≥ 160	4	6

Fonte: IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007)

Quadro 2: Relação do risco absoluto e pontuação do ERF

Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)	Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)
<0	<1	<9	<1
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25	≥25	≥30
≥17	≥30		

Fonte: IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007)

Quadro 3: Pacientes com alto risco cardíaco

<ul style="list-style-type: none"> • Doença Arterial Coronária manifesta atual ou prévia (angina estável, isquemia silenciosa, síndrome coronária aguda ou cardiomiopatia isquêmica).
<ul style="list-style-type: none"> • Doença Arterial Cerebrovascular (acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório)
<ul style="list-style-type: none"> • Doença aneurismática ou estenótica de aorta abdominal ou seus ramos
<ul style="list-style-type: none"> • Doença arterial periférica
<ul style="list-style-type: none"> • Doença Arterial Carotídea (Estenose maior ou igual a 50%)
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes melito tipo 1 ou 2

Fonte: IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007)

III.2. Angiogramia

O exame padrão-ouro para identificação de DAC é a angiogramia, que não somente avalia a função ventricular e padrão arterial, como permite a revascularização miocárdica [7]. Porém, grupos de pacientes considerados de alto risco, como idosos, a angiogramia, que é uma estratégia invasiva, tende a ser retardada ou evitada [7]. Além disso, sabe-se que a angiogramia predispõem os pacientes a um risco maior em desenvolver nefropatia devido ao uso do contraste [6], e o risco de óbito em idosos, que é a população mais susceptível a realização desse procedimento, é duas vezes maior que na população normal. Desta forma, o risco da realização do exame e seu alto custo [2], corroboram na busca por outras estratégias menos invasivas.

III.3. Diabetes Mellitus e a DAC

Segundo a OMS, de 1998 a 2008 a prevalência de DM têm aumentado, tendo uma estimativa de 6,4% no Brasil, com base na população mundial, e o estudo de Shaw e colaboradores realizou uma projeção para 2030 com um aumento de 69% na prevalência de diabetes no Brasil contra 20% de aumento em países desenvolvidos [8].

A prevalência de diabetes tem se justificado através do aumento do envelhecimento populacional, acrescido da persistência do sedentarismo e a consequente obesidade. É uma doença crônica, onde suas complicações produzem altos custos nos tratamentos tanto para as famílias, quanto para o sistema de saúde, além do impacto na vida social das pessoas, no que diz respeito a dor, ansiedade e redução da qualidade de vida. Adicionalmente, a taxa de mortalidade de pacientes diabéticos permanece se agravando com o avançar da idade, e as principais causas são as complicações cardiovasculares e cerebrovasculares [9].

Dentre os fatores de risco para doença coronariana, o diabetes melitus é classificado como

equivalente a uma manifestação prévia da DAC, conferindo um risco de mais de 20% de desenvolver um evento coronariano em 10 anos [4,6], justificando uma avaliação criteriosa, bem como novas estratégias para investigação da evolução da doença nesses pacientes.

III.3.1 Retinopatia Diabética

A retinopatia diabética geralmente é diagnosticada em uma fase avançada e sem apresentar sintomas. É uma importante causa de cegueira, além de possuir alto valor preditivo positivo para avaliar evolução da doença. A gravidade da retinopatia diabética é maior em pacientes com mais tempo de doença, bem como em pacientes com controle glicêmico precário. O diagnóstico deve ser realizado através de fotografia da retina, que é o método mais recomendado, porém podem ser utilizados também a oftalmoscopia indireta e biomicroscopia, e a oftalmoscopia direta deve ser utilizada em casos específicos [10].

III.4. Avaliação dos vasos da retina e sua relação com DAC

A avaliação oftalmológica pode ser realizada por técnicas como a retinografia, oftalmoscopia direta. A retinografia ou fotografia da retina é utilizada para documentar alterações no fundo olho, largamente utilizada no diagnóstico de RD. O oftalmoscópio permite a visualização não somente dos vasos da retina, como também a retina como um todo, papila ótica, mácula e coróide, diagnosticando tanto doenças oculares como sistêmicas. A oftalmoscopia direta é um exame simples e barato, que facilita o acesso dos pacientes, apesar de ser preterido em relação à retinografia. Foi observado em literatura que existe uma forte associação de aterosclerose em vasos da retina e alterações ateroscleróticas coronarianas em pacientes diabéticos [11]. Diante disso, faz-se necessário a realização dessa revisão sistemática para a avaliação da associação de alterações no calibre dos vasos da retina como um marcador para doenças coronarianas [12].

IV – METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática realizada a partir da busca de artigos na base de dados MEDLINE. Foram então selecionadas as publicações que investigaram alterações microvasculares da retina em pacientes diabéticos e a correlação com a doença arterial coronariana.

A pesquisa na base de dados MEDLINE, foi realizada através do endereço eletrônico: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, entre os meses julho a outubro de 2013, com última busca sendo realizada 8 de outubro de 2013.

Para escolha das palavras-chaves, foram selecionadas palavras relacionadas aos três grandes temas que definem essa revisão: alterações microvasculares da retina, doença arterial coronariana e diabetes mellitus. Os descritores, pertinentes ao tema, foram extraídos do MeSH e do DeCS, e a estratégia de busca utilizada no Pubmed foi a seguinte: ((retinal vessels) OR (retinal disease) OR (diabetic retinopathy) OR (ophtalmoscopy) OR (fundus oculi)) AND ((coronary artery disease) OR (coronary disease) OR (coronary vessels) OR (myocardial ischemia) OR (angiography) OR (coronary angiography)) AND ((diabetes mellitus) OR (diabetes complications) OR (hyperglycemia)).

Das publicações selecionadas, foram lidos títulos e resumos de cada um, sendo escolhidos aqueles que tiveram relevância específica para o tema.

IV.1. Critérios de inclusão:

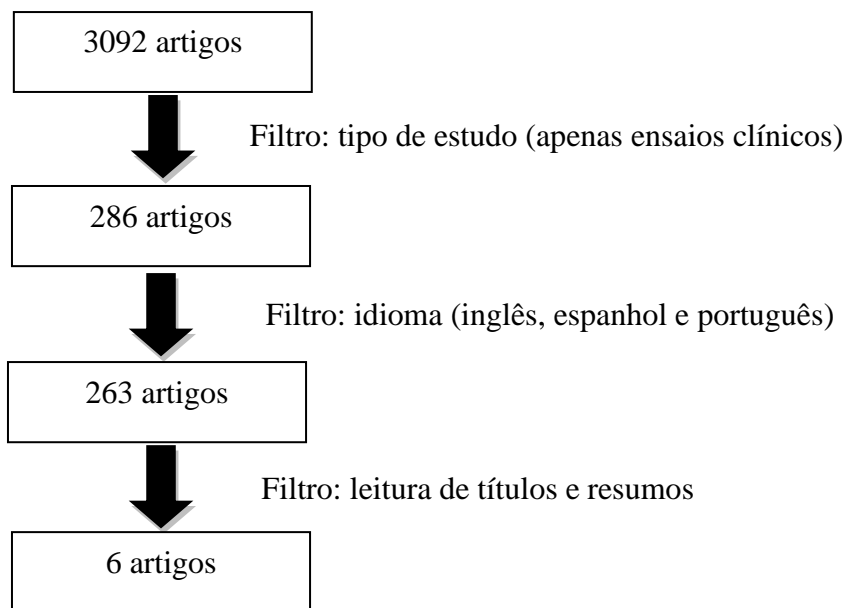
Foram selecionados artigos em português, inglês e espanhol, e sem restrição ao ano de publicação.

IV.2. Critérios de exclusão:

Foram excluídos artigos que não correlacionavam doença arterial coronariana, diabetes mellitus e alterações de vasos da retina, ou seja, todo artigo que correlacionava apenas dois desses temas.

V – RESULTADOS

Foram obtidos 3092 artigos através da estratégia de busca pelo MEDLINE. Dentre esses foram selecionados 6 artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão e a relevância do tema (FLUXOGRAMA 1).



Fluxograma 1: Fluxograma para busca / seleção de artigos na revisão sistemática, julho – outubro 2013

O número total de participantes dos 6 estudos foi de 5.349, apresentado uma média de 891,5 por estudo (QUADRO 4).

Quadro 4: Número de participantes, por autor e ano de publicação, em artigos selecionados para revisão sistemática, julho-outubro de 2013.

Autor, Ano	Participantes Diabéticos
1. Grunwald <i>et al</i> , 2012	925*
2. Kawasaki <i>et al</i> , 2011	927
3. Ohno <i>et al</i> , 2010	214
4. Wong <i>et al</i> , 2007	921**
5. Sundell <i>et al</i> , 2004	33
6. Soedamah-Muthu <i>et al</i> , 2004	2.329
Total	5.349
Média	891,5

*1936 participantes do estudo RCRIC

**6147 participantes do estudo MESA

Das 6 publicações, 5 delas utilizou como método diagnóstico de retinopatia, a retinografia, e para diagnóstico de DAC, apenas 1 artigo utilizou a angiocoronariografia, como demonstrado na QUADRO 5.

Quadro 5: Métodos diagnósticos, por autor e ano de publicação, em artigos selecionados para revisão sistemática, julho-outubro de 2013

Autor, Ano	Métodos / exames diagnósticos oftalmológico	Métodos / exames diagnósticos de DAC
Grunwald <i>et al</i> , 2012	Fotografias digitais do fundo de olho	História da DCV foi obtida através de questionário de histórico médico
Kawasaki <i>et al</i> , 2011	Fotografias da retina	Escore de calcificação da artéria coronária através de angiotomografia ou eletrocardiograma.
Ohno <i>et al</i> , 2010	Pacientes com RD, acompanhamento prévio no ambulatório de oftalmologia	Teste ergométrico e cintilografia com Tálzio ou angiotomografia para triagem, e DAC confirmada pela angiocoronariografia.
Wong <i>et al</i> , 2007	Fotografia de fundo de olho	Angiotomografia
Sundell <i>et al</i> , 2004	Fotografia da retina;	Estudo do PET, cintilografia miocárdica com dipiridamol, ECG, frequência cardíaca e monitorização PA.

CONTINUA

Quadro 5: Métodos diagnósticos, por autor e ano de publicação, em artigos selecionados para revisão sistemática, julho-outubro de 2013 [continua]

Soedamah-Muthu <i>et al</i> , 2004	Fotografias da retina;	Diagnóstico médico anterior de DAC ou alterações no ECG, além de IAM, angina no peito ou revascularização miocárdica.
------------------------------------	------------------------	---

As associações encontradas nos artigos entre retinopatia e DAC estão resumidas nas QUADRO 6 e 7, e estão descritas algumas particularidades nos parágrafos a seguir.

Grunwald *et al*, 2012 demonstraram associações significativas entre características individuais de retinopatia e várias condições cardiovasculares, indicando que pode fornecer informações adicionais sobre doença cardiovascular (DCV), sugerindo que podem ser indicadores úteis do dano microvascular na hipertensão, inflamação, diabetes e outros processos. No entanto, o risco de qualquer doença cardiovascular não aumenta à medida que a gravidade da retinopatia aumenta. Não foram encontradas associações entre o diâmetro arteriolar e DCV, porém pacientes com diâmetro vênular aumentado apresentou um risco significativamente maior para DCV, adicionalmente, a dilatação vênular da retina está sendo associada a um controle glicêmico deficiente, a obesidade, a inflamação, a disfunção endotelial, a progressão da retinopatia diabética e marcadores genéticos, ou seja, condições que podem desempenhar um papel no desenvolvimento de DCV [13].

Kawasaki *et al*, 2011, relataram que pacientes com diabetes sem história de doença cardiovascular, apresentou Retinopatia Diabética severa (Retinopatia diabética não proliferativa grave, Retinopatia Diabética Proliferativa ou Edema Macular Clinicamente Significante) e teve uma relação 2 vezes de maior de desenvolver CAC, ou seja, pessoas com RD severa são mais propensos a ter doença vascular subclínica, especialmente na circulação coronária, do que aqueles sem RD. Além do risco de perder a visão devido a RD, também correm o risco de complicações vasculares

sistêmicas potencialmente fatais da diabetes, mesmo na ausência de DCV clinicamente aparente [14].

Onho *et al*, 2010, descreveram que esses resultados sugerem que um grande número de pacientes com RD e DAC poderia passar despercebidas até a chegada de um evento catastrófico, como a insuficiência cardíaca ou morte súbita. Desta forma, um diagnóstico precoce, poderia beneficiar um grande número de pacientes, indicando a revascularização miocárdica, evitando as consequências da DAC, que não seriam identificadas. Demonstraram também que a segmentação pacientes com RD entre a população geral de pacientes diabéticos seria uma estratégia útil para melhorar a expectativa de vida dessa população [15].

Wong *et al*, 2007, relataram que a associação de retinopatia com CAC corroboram para o conceito de que processos fisiopatológicos compartilhados podem contribuir tanto para a doença macrovascular, como microvascular. Os autores referem que o dano microvascular associa-se não só com o aumento da idade, a presença de hipertensão e o diabetes, mas também, possivelmente, com inflamação e disfunção endotelial [16].

Sundell *et al*, 2004, descreveram que em pacientes diabéticos com retinopatia, o comprometimento funcional da circulação coronária pode estar relacionado tanto a mecanismos endoteliais, quanto a mecanismos independentes de alterações do endotélio; já pacientes diabéticos sem retinopatia, eventualmente, possuem um leve comprometimento da função endotelial mascarada pela função preservada das células musculares lisas [17].

Soedamah-Muthu *et al*, 2004 relataram que retinopatia assim como outras complicações diabética, como albuminúria e neuropatia autonômica periférica, estavam relacionados com o desenvolvimento de doença coronariana. Devido às interrelações com outros fatores de risco estabelecidos, foi difícil separar os efeitos destas outras complicações e associações independentes com doença coronariana. Diferenças na diabetes tipo 1 e 2 pode ser indicada [18].

Quadro 6: Objetivos e discussão / conclusão, por autor e ano de publicação, em artigos selecionados para revisão sistemática, julho-outubro de 2013

Autor, Ano	Objetivos	Discussão / Conclusão
Grunwald <i>et al</i> , 2012	Investigar associação de retinopatia e doença cardiovascular em pacientes com DRC.	- Retinopatias associadas com uma PA mais elevada e a marcadores de inflamação, e disfunção endotelial; - Associação entre calibre venular da retina e DCV.
Kawasaki <i>et al</i> , 2011	Determinar associação de retinopatia diabética e doença cardiovascular subclínica	Pacientes com Retinopatia Diabética severa, teve uma relação 2 vezes de maior de desenvolver CAC.
Ohno <i>et al</i> , 2010	Associação entre RD e DAC	A incidência de DAC em pacientes com RD parece muito alto.
Wong <i>et al</i> , 2007	Avaliar existência de calcificação da artéria coronária, e doença microvascular da retina concomitante do estudo multiétnico de aterosclerose (MESA).	A doença microvascular na retina, refletido como sinais de retinopatia, está associada com doença macrovascular coronariana subclínica, avaliada pela calcificação coronariana (CAC).
Sundell <i>et al</i> , 2004	Avaliar associação entre retinopatia diabética e a redução da vasorreatividade coronariana em pessoas com diabetes tipo 1.	A retinopatia diabética está associada com vasorreatividade coronária reduzida em jovens com diabetes tipo 1.
Soedamah-Muthu <i>et al</i> , 2004	Analisar fatores de risco na predição de DAC.	Além de outras complicações, retinopatia apresentou relação com o desenvolvimento de doença coronariana.

Os estudos apresentaram associação de retinopatia diabética com doença arterial coronariana. O estudo de Ohno *et al*, 2010, refere não somente a relação com DAC, como também uma relação entre a deficiência visual e a angina pectoris não típica. Wong *et al*, destaca uma maior associação de RD em pacientes mais velhos, bem como a presença de CAC nessa população de pacientes também.

Soedamah-Muthu *et al*, 2004, relata que a RD está mais relacionada a DAC em mulheres.

Quadro 7: Resultados, por autor e ano de publicação, em artigos selecionados para revisão sistemática, julho-outubro de 2013

Autor, Ano	Resultados
Grunwald <i>et al</i> , 2012	Retinopatia estava presente em 456 (49 %) de 925 participantes com diabetes.
Kawasaki <i>et al</i> , 2011	A RD estava presente em 30 % das pessoas com DM.
Ohno <i>et al</i> , 2010	No geral, de 214 pacientes do estudo, 55 (25,7%) foram confirmados como tendo CAD estenose significativa.
Wong <i>et al</i> , 2007	<ul style="list-style-type: none"> - Os participantes com pontuação positiva para CAC eram mais propensos a ter DM e/ou HAS. - Os participantes com retinopatia eram mais propensos a ter DM e/ou HAS. - Os participantes com retinopatia, eram mais propensos a ter pontuações mais altas de CAC.
Sundell <i>et al</i> , 2004	Reserva de fluxo miocárdico foi prejudicada em diabéticos, pacientes com retinopatia ($3,6 \pm 1,0$), quando comparados com indivíduos não-diabéticos ($5,3 \pm 1,9$, $p = 0,02$), mas não significativamente reduzidos quando comparados com pacientes diabéticos sem retinopatia.
Soedamah-Muthu <i>et al</i> , 2004	151 pacientes desenvolveram doença coronária, e a taxa de incidência de sete anos foi de 8,0 (por 1.000 pessoas-ano) em homens e 10,2 nas mulheres. Dentre outros fatores de risco, a retinopatia foi relacionado à doença arterial coronariana em mulheres.

No QUADRO 8 está descrito algumas limitações dos estudos, onde pode-se destacar algumas dificuldades e desvantagens apresentadas pelos estudos.

Quadro 8: Limitações dos estudos, por autor e ano de publicação.

Autor, Ano	Limitações
Grunwald <i>et al</i> , 2012	Natureza dos relatórios de dados de DAC; algumas fotografias da retina não eram graduáveis; os olhos com fotografias não graduáveis tendem a ter patologia ocular mais evoluída, e o estudo pode ter subestimado a gravidade; a não graduação está relacionada à claridade (descolamento de retina, catarata, hemorragia vítrea e pupilas fixas; quanto mais doentes, mais difícil manter fixação da pupila em fotografias repetidas.
Kawasaki <i>et al</i> , 2011	Estudo transversal; não indica se RD antecede os marcadores ateroscleróticos ou vice versa; intervalo de tempo entre exames diagnósticos de DCV subclínico e RD foi até dois anos.

CONTINUA

Quadro 8: Limitações dos estudos, por autor e ano de publicação. [continua]

Ohno <i>et al</i> , 2010	Não incluiu DM sem RD (não tem como estimar o risco relativo); utilizou teste ergométrico como método diagnóstico DAC (triagem) em paciente em que o teste ergométrico estava impedido (alguns pacientes podem ter DAC estenótica); a não obtenção de sobrevivência dos pacientes com testes diagnósticos negativos (acompanhamento em 415 dias); custos exames diagnósticos: teste ergométrico < tomografia computadorizada < Cintilografia com Tálcio (no Japão).
Wong <i>et al</i> , 2007	Associação pode ser atribuível à confusão residual, não podiam ajustar FR potencial, para ambos RD e CAC, como disfunção endotelial e dano oxidativo; desenho transversal, que limita o determinação de uma sequência temporal das associações; recrutamento semelhante para grupos étnicos, porém 70% eram brancos, 61% negros, 59% hispânicos, 48% chineses; exclusão de pessoas com DCV, podem ter influenciado no acesso a cuidados e diagnóstico da doença.
Sundell <i>et al</i> , 2004	Pequeno número de participantes, porém é compensado pela escolha do método diagnóstico.
Soedamah-Muthu <i>et al</i> , 2004	Eventos coronarianos foram classificados pelo ECG, codificados em Minnesota; ECG de base não foi realizado para ser utilizado como comparativo.

VI – DISCUSSÃO

Foram encontrados poucos estudos que relacionaram doença arterial coronariana e alterações de vasos da retina em pacientes diabéticos, com amostragem importante, permitindo uma média de 891,5 pacientes por estudo, permitindo uma forte associação entre as variáveis propostas por esta revisão sistemática.

Cinco dos seis estudos utilizaram a fotografia da retina como exame diagnóstico das alterações vasculares da retina. Ohno *et al* foi o único estudo que não descreveu o exame específico, coletaram pacientes já acompanhados no serviço de oftalmologia.

Grunwald *et al*, descreve a associação de cada característica da retinopatia individualmente e a doença cardiovascular, como possíveis mecanismos patológicos, como microaneurismas, que estão associados com o aumento da espessura da membrana basal e perda de pericitos que medeiam vasomotricidade e permeabilidade vascular. A presença de exsudados duros e hemorragias da retina, resultam do aumento da permeabilidade, que pode estar relacionada com a perda de pericitos. Exsudatos moles ou manchas de lã de algodão são microinfartos produzidos pela oclusão da microvasculatura. A neovascularização e anormalidades microvasculares intra-retinianas, são geralmente causadas por isquemia da retina e hipóxia induzindo proliferação de células endoteliais vasculares, ocasionando fibrose, que é uma característica da retinopatia avançada. Todas estas características patológicas estão associadas com a disfunção endotelial e processos inflamatórios que promovem alterações circulatórias e redução da reatividade vascular em geral, levando a patologias comuns que podem afetar a retina e o rim e coração. [13]

Kawasaki *et al*, relata que devido ao grande interesse de tratamento da retinopatia diabética grave com anti-VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular), mesmo tendo como via de administração a intravítrea, uma porção significativa pode passar para a circulação sistêmica, e a inibição sistêmica da angiogênese, poderá comprometer respostas em um evento isquêmico, em

pacientes diabéticos. Portanto, a administração repetida de anti-VEGF pode associar a um risco de complicações sistêmicas como AVC e hemorragias não-oculares (gástricas e renais). [14]

Sundell *et al*, estudou uma população pequena de indivíduos, somente associações mais fortes foram detectadas, porém o uso do PET como método diagnóstico permitiu a medição do fluxo sanguíneo do miocárdio e vasorreatividade coronária não-invasiva, quantitativamente e com precisão em seres humanos.

Ohno *et al*, refere que a identificação de DAC às vezes é difícil, especialmente em pacientes com visão prejudicada pela RD, pois muitos pacientes com essa condição apresenta atividade física limitada, o que reduz claramente a valorização da dor isquêmica e é atribuído à dificuldade de avaliação de dor torácica. Além disso, em pacientes com RD e DAC, o principal efeito do tratamento de revascularização coronária deve ser para prevenir o infarto do miocárdio e morte por DAC. Evidências indicam que a intervenção coronária percutânea (ICP) não reduz o risco de morte ou infarto do miocárdio em pacientes com DAC estável, entretanto a RM confere benefício de sobrevida para pacientes de alto risco, como aqueles com doença coronariana extensa ou diabetes mellitus. Foi relatado também que o benefício de sobrevivência da RM sobre ICP é mais evidente em pacientes com RD do que em pacientes diabéticos sem retinopatia. [15]

Mesmo com a forte associação de alterações nos vasos da retina e doença arterial coronariana, a presença isolada de diabetes mellitus nesses pacientes identifica subgrupo de alto risco, ou seja o equivalente a uma manifestação prévia da DAC, onde mesmo com benefício da angiocoronariografia, a identificação de métodos não invasivos são relevantes tanto na predição de risco cardíaco, como no acompanhamento da evolução da doença, corroborando para melhoria do tratamento quando necessário [6,7].

VII – CONCLUSÕES

1. Os artigos encontrados demonstraram associação entre alterações dos vasos da retina e doença arterial coronariana em pacientes diabéticos.
2. Não foram descritas alterações específicas como aumento do brilho arteriolar, microaneurismas, vasoconstricção focal e compressão arterio-venosa.
3. Apenas um estudo descreveu a doença arterial coronariana através da angiocoronariografia; demais estudos utilizaram outros métodos diagnósticos
4. Observou-se escassez de dados em literatura que relacione estudos de alterações microvasculares da retina com evidências de DAC identificados por angiocoronariografia em pacientes diabéticos, o que justifica novos estudos com esse objetivo.
5. Embora pacientes diabéticos apresentem alto risco para DAC, testes não invasivos que adicionem predição de risco, são de grande relevância, visto a alta prevalência de DM e DAC mundialmente.

VIII – SUMMARY

Introduction: Coronary artery disease (CAD) is the most common cause of myocardial ischemia, which is a disorder where there is an inappropriate supply of oxygen to the myocardium. The CAD is an important cause of morbidity and mortality with high costs and their risk factors such as diabetes, hypertension, dyslipidemia, obesity and smoking predict its prevalence. A coronary event is the main outcome that occurs with patients with coronary artery disease. Diabetic patients are identified as equivalent to individuals with previous manifestation of the disease, they are patients categorized as high coronary risk. The gold standard test for the evaluation of CAD is coronary angiography, however it predisposes patients to an increased risk of morbidity and mortality especially in the elderly. Was observed in literature there is a strong relationship of atherosclerosis in retinal vessels and coronary atherosclerotic changes. **Objectives:** Assessment of changes in retinal vessels and their relationship as a predictor of coronary arterial disease in diabetic patients. **Methodology:** A systematic literature review from researched articles in the MEDLINE database. **Results:** 286 articles were found and 6 articles were selected based on a strong association of changes in the retinal microvasculature and coronary arterial disease. **Conclusion:** More studies to describe the specific changes in the retinal vessels of diabetic patients with CAD are required. Although diabetic patients at high risk for CAD, noninvasive tests that add risk prediction are of great importance, since there is a high prevalence of DM and CAD in the world.

Key Words: 1. Coronary Artery Disease; 2. Diabetic Retinopathy; 3. Coronary Angiography

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Lotufo PA. Mortalidade precoce por doenças do coração no Brasil. Comparação com outros países. Arq Bras Cardiol. 1998;70:321-5.
- 2- Carvalho A, Sousa J. Cardiopatia isquêmica. Rev Bras Hipertens 8: 297-305, 2001
- 3- Wannmacher L, Costa FA. Uso racional de estatinas na prevenção de cardiopatia isquêmica. Módulo de uso racional de medicamentos do Horus, 2010.
- 4- Nicolau JC, Timerman A, Piegas LS, Marin-Neto JA, Rassi A. Jr. Guidelines for Unstable Angina and Non-ST- Segment Elevation Myocardial Infarction of the Brazilian Society of Cardiology (II Edition,2007). Arq Bras Cardiol 2007; 89 (4): e89-e131.
- 5- LUZ, PL; Favarato, D. Doença coronária crônica. Arq Bras Cardiol volume 72, (nº 1), 1999.
- 6- Arq Bras Cardiol 2007; 88 (Supl I): IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.
- 7- Arq Bras Cardiol 2009; 93(6 Supl. 2): e179-e264: Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST.
- 8- Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. J Am Coll Cardiol 2004 Oct 6; 44 (7): 1393-9.
- 9- Freitas LRS, Garcia LP. Evolução da prevalência do diabetes e deste associado à hipertensão arterial no Brasil: análise da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, 1998, 2003 e 2008. Revista do SUS do Brasil. Vol.1. 2012
- 10- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009 / Sociedade Brasileira de Diabetes. 3.ed. Itapevi, SP: A. Araújo Silva Farmacêutica. 2009.
- 11- Gomes MB, Dib SA, Tratamento e acompanhamento do Diabetes Melitus. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2006
- 12- Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of Atherosclerotic Changes in Retinal Arteries to the Extent of Coronary Artery Disease. The American Journal of Cardiology, 2005; 05; 070. 2005

- 13- Grunwald JE, Ying GS, Maguire M, Pistilli M, Daniel E, Alexander J, et al. Association between Retinopathy and Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease (From the Chronic Renal Insufficiency Cohort [CRIC] Study). *Am J Cardiol.* 110(2): 246–253. 2012
- 14- Kawasaki R, Ning Cheung, Islam FMA, Klein R, Klein BEK, Cotch MF et al. Is Diabetic Retinopathy Related to Subclinical Cardiovascular Disease? *Ophthalmology.* 118(5): 860–865. 2011
- 15- Ohno T, Kinoshita O, Fujita H, Kato S, Hirose A, Sigeeda T, et al. Detecting occult coronary artery disease followed by early coronary artery bypass surgery in patients with diabetic retinopathy: Report from a diabetic retinocoronary clinic. *The journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2010
- 16- Wong TY, Ning Cheung, Islam FMA, Klein R, Criqui MH, Cotch MF, et al. Relation of Retinopathy to Coronary Artery Calcification The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 167:51–58. 2008
- 17- Sundell J, Janatuinen T, Rönnemaa T, Raitakari OT, Toikka J, Nuutila P, et al. Diabetic background retinopathy is associated with impaired coronary vasoreactivity in people with Type 1 diabetes. *Diabetologia* 47:725–731. 2004
- 18- Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, Ferriss B, Reboldi P, Michel G et al. Risk Factors for Coronary Heart Disease in Type 1 Diabetic Patients in Europe. *Diabetes Care* 27:530–537. 2004