



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ATENÇÃO E ESTUDO CLÍNICO
NO DIABETES**

JULIANA FERREIRA DE SOUSA

**PROTOCOLO DE RASTREIO DA RETINOPATIA
DIABÉTICA**

**BELÉM/PA
2023**

JULIANA FERREIRA DE SOUSA

**PROTOCOLO DE RASTREIO DA RETINOPATIA
DIABÉTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico em Diabetes do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para obtenção do grau Mestre.

Orientadora: Prof. Dra. Marcia Costa dos Santos

BELÉM/PA
2023

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a)
autor(a)**

F383p Ferreira de Sousa, Juliana.
Protocolo de rastreio da Retinopatia Diabética / Juliana
Ferreira de Sousa. — 2023.
112 f. : il. color.

Orientador(a): Prof^a. Dra. Marcia Costa dos Santos
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,
Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação
em Atenção e Estudo Clínico da Diabetes, Belém, 2023.

1. retinopatia diabetica. 2. rastreamento. 3. protocolo
clínico. I. Título.

CDD 616.462

JULIANA FERREIRA DE SOUSA

PROTOCOLO DE RASTREIO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Atenção e Estudo Clínico em Diabetes do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, para o requisito parcial na obtenção do grau Mestre.
Área de concentração: Medicina I.

Data de avaliação:

Conceito:

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Márcia Costa dos Santos
Universidade Federal do Pará
Orientadora

Prof. Dra. Karen Miléo Felício
Universidade Federal do Pará
Membro

Dra Carla Sanchez Bergamin
Universidade Federal do Pará
Membro

BELÉM/PA
2023

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Úrsula (*in memoriam*), minha colega de trabalho que me encorajou a seguir este caminho acadêmico, sem se importar em ter mais uma concorrente e me incentivou a perseguir meus objetivos. Infelizmente, o COVID a tirou da nossa convivência, mas eu espero que ela saiba, onde quer que esteja que persisti também por ela. Obrigada, Úrsula, por algo tão simples, mas muito importante que você fez por mim.

Dedico este trabalho também a minha orientadora e a todos do PPGDiabetes. As orientações e conselhos da minha orientadora foram fundamentais para a conclusão deste trabalho, e sou muito grata pela sua paciência, compreensão, empatia e conhecimentos compartilhados. Além disso, o apoio dos membros do PPGDiabetes foi de extrema importância para mim.

Dedico este trabalho a minha família, em especial, ao meu tio Luciano que sempre acreditou em mim e me incentivou a buscar meus objetivos acadêmicos. Obrigada por ser uma inspiração para mim e por me ajudar a crescer e me desenvolver como pessoa e profissional.

Dedico a minha filha, Ana Júlia, que apesar da maternidade ter sido algo difícil de associar aos estudos, mas foi por ela que tive força e perseverança para concluir este trabalho. Sei que me mantive ocupada em momentos em que ela precisava da minha atenção, mas espero que ela saiba que tudo que fiz foi por amor e para proporcionar um futuro melhor para nós.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado forças e discernimento para terminar esse trabalho.

Ao meu esposo, mãe e sogra pelo apoio e paciência. Ao meu irmão Saulo que contribuiu na parte artística deste trabalho e sempre esteve disponível quando eu pedia ajuda.

Agradeço às minhas amigas que me apoiaram e não me deixaram desistir.

Agradeço à minha orientadora por toda a paciência, empatia, apoio e por também não ter deixado eu desistir.

LISTA ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------------|--|
| ADA | <i>American Diabetes Association</i> |
| Angio OCT | Angiotomografia de Coerência Óptica |
| anti-VEGF | <i>anti-Vascular Endothelial Growth Factor</i> |
| AV | Acuidade visual |
| CONITEC | Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde |
| DM1 | Diabetes Mellitus tipo 1 |
| DM2 | Diabetes Mellitus tipo 2 |
| DRS | <i>Diabetic Retinopathy Study</i> |
| DRTR | Descolamento de retina misto |
| DTR | Descolamento Tracional de Retina |
| EMCS | Edema Macular Clinicamente Significativo |
| EMD | Edema Macular Diabético |
| ETDRS | <i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i> |
| FCFb | Fator de Crescimento de Fibroblasto básico |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| HAS | Hipertensão Arterial Sistêmica |
| HbA1c | Hemoglobina glicada |
| HGF | Fator de crescimento do hepatócito |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| IA | Inteligência Artificial |
| ICO | <i>International Council of Ophthalmology</i> |
| IDF | <i>International Diabetes Federation</i> |
| IL-1 β | Interleucina 1 beta |
| IL-6 | Interleucina 6 |
| IL-8 | Interleucina 8 |

| | |
|---------------|--|
| LILACS | Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde |
| NICE | <i>National Institute for Clinical Excellence</i> |
| NVD | Neovascularização de disco |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PEA | População Economicamente Ativa |
| PFC | Panfotocoagulação a laser |
| PKC | Proteína quinase C |
| PRP | Fotocoagulação panretinal |
| QV | Qualidade de Vida |
| RD | Retinopatia Diabética |
| RDP | RD proliferativa |
| RH | Retinopatia Hipertensiva |
| SBD | Sociedade Brasileira de Diabetes |
| SciELO | <i>Scientific Library Online</i> |
| TCO | Tomografia de Coerência óptica |
| TNF- α | Fator de necrose tumoral alfa |
| VEGF | <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> |
| VVPP | Vitrectomia via pars plana |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificação da retinopatia diabética.

Quadro 2: Características dos exames para avaliação da retina.

Quadro 3: Recomendações de tratamento conforme a gravidade clínica da RD de acordo com PCDT de Retinopatia diabética.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Retinografias com imagens de retinopatia diabética NÃO PROLIFERATIVA

Figura 2: Retinografias com imagens de retinopatia diabética PROLIFERATIVA

Figura 3: Retinografias com imagens de diferentes graus de Edema Macular Diabético.

Figura 4: Tabela de Snellen.

Figura 5: Fluxograma de propostas de tratamento da RD.

Figura 6: Fluxograma de seleção dos artigos.

RESUMO

A Retinopatia Diabética (RD) é uma das principais complicações microvasculares do Diabetes Mellitus (DM) que está presente, principalmente, em pacientes com longo tempo da doença e com inadequado controle glicêmico. Este estudo tem como objetivo criar um protocolo clínico de rastreamento da retinopatia diabética. Para isto, foi realizada uma revisão da literatura com pesquisa nas bases de dados PubMed, SciELO (Scientific Library Online) e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Foram utilizados os termos “retinopatia diabética”, “diabetes mellitus”, “rastreamento” e “tratamento”, com os seguintes critérios de inclusão: revisões de literatura, rapid reviews e revisões sistemáticas e, critérios de exclusão: estudos repetidos, relatos de caso, carta ao editor, comentários e estudos não disponíveis em inglês e português. Após a revisão de literatura foi elaborado um protocolo com orientações para rastreamento de retinopatia diabética, com ênfase em fluxogramas, quadros e textos voltado para os profissionais da saúde. A partir deste estudo foi desenvolvido um protocolo clínico de rastreamento da RD objetivo, claro e que possa auxiliar profissionais de saúde que assistem pacientes portadores de DM.

Palavras-chave: retinopatia diabética; rastreamento; protocolo clínico.

ABSTRACT

Diabetic Retinopathy (DR) is one of the main microvascular complications of Diabetes Mellitus (DM) that is mainly present in patients with a long time of the disease and with inadequate glycemic control. This study aims to create a clinical protocol for screening diabetic retinopathy. For this, a literature review was carried out with research in the PubMed, SciELO (Scientific Library Online) and LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences) databases. The terms “diabetic retinopathy”, “diabetes mellitus”, “screening” and “treatment” were used, with the following inclusion criteria: literature reviews, rapid reviews and systematic reviews, and exclusion criteria: repeated studies, case reports, letter to the editor, comments and studies not available in English and Portuguese. After reviewing the literature, a protocol was developed with guidelines for tracking diabetic retinopathy, with emphasis on flowcharts, charts and texts aimed at health professionals. Based on this study, a clinical protocol for tracking DR was developed, which is objective and clear and can help health professionals who assist patients with DM.

Keywords: diabetic retinopathy; tracking; clinical protocol.

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 11 |
| 1.1 | RETINOPATIA DIABÉTICA..... | 12 |
| 1.1.1 | Fisiopatologia da RD..... | 15 |
| 1.1.2 | Fatores de Risco para RD..... | 16 |
| 1.1.3 | Classificação da RD..... | 17 |
| 1.2 | DIAGNÓSTICO DA RETINOPATIA DIABÉTICA..... | 22 |
| 1.2.1 | Métodos de Triagem da RD..... | 23 |
| 1.2.1.1 | Avaliação da acuidade visual..... | 23 |
| 1.2.1.2 | Avaliação da retina /Exames para obtenção e imagens retinianas..... | 25 |
| 1.3 | TRATAMENTO..... | 31 |
| 1.4 | DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL..... | 38 |
| 1.5 | PERSPECTIVAS PARA RASTREAMENTO E TRATAMENTO DA RD..... | 39 |
| 1.5.1 | Novos Métodos para Captação de Imagem do Fundo de Olho..... | 39 |
| 1.5.2 | Sistemas Automatizados de Avaliação e de Detecção de Retinopatia | 39 |
| 1.5.3 | Novos Tratamentos | 41 |
| 2 | OBJETIVOS | 42 |
| 2.1 | OBJETIVO GERAL..... | 42 |
| 2.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 42 |
| 3 | JUSTIFICATIVA | 43 |
| 4 | APLICABILIDADE CLÍNICA | 44 |
| 5 | MÉTODOS | 45 |
| 5.1 | ASPECTOS ÉTICOS..... | 45 |
| 5.2 | ESTRATÉGIA DE BUSCA..... | 45 |
| 5.3 | CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO..... | 46 |
| 5.4 | OUTRAS PUBLICAÇÕES..... | 46 |
| 5.5 | GERAÇÃO DO PROTOCOLO CLÍNICO..... | 47 |
| 6 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 48 |
| | CONCLUSÃO | 58 |
| | REFERÊNCIAS | 59 |

| | |
|------------------------|-----------|
| ANEXO I..... | 67 |
| APÊNDICE A..... | 82 |

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica progressiva caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue em decorrência de deficiência na produção ou na ação da insulina, ou ainda em ambos os mecanismos. O DM é um importante problema de saúde pública, sendo uma das quatro doenças crônicas não transmissíveis de prioridade mundial (ROGLIC *et al.*, 2016).

Em 2021, a *International Diabetes Federation* (IDF) referiu que 10,5% da população mundial com 20 a 79 anos de idade vivem com diabetes, representando 537 milhões de pessoas. E caso as tendências atuais persistam, a previsão para 2045, é que o número de pessoas com diabetes seja superior a 783 milhões. Entre os países da América do Sul, o Brasil possui a maior prevalência de casos de DM na fase adulta (IDF, 2021).

A *American Diabetes Association* (ADA) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificam o DM nas seguintes categorias: Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1); Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2); tipos específicos de diabetes por outras causas, como: síndromes de diabetes monogênica, doenças do pâncreas exócrino e diabetes induzido por medicamentos ou químicos e Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) (ADA, 2021a).

O DM1 representa cerca de 5% a 10% de todos os pacientes com diabetes. É o diabetes comumente diagnosticado em jovens (com menos de 20 anos de idade) e causa 85% de todos os casos de diabetes nessa faixa etária em todo o mundo. É caracterizado pela destruição parcial ou total das células beta pancreáticas produtoras de insulina (MAAHS *et al.*, 2014; ADA, 2021a).

O DM2 é responsável por cerca de 90 a 95% dos casos de DM, geralmente ocorre em decorrência de resistência periférica ao aumento da insulina combinada a uma deficiência progressiva na secreção de insulina e pode permanecer sem diagnóstico por anos de evolução. O aumento contínuo está relacionado principalmente ao aumento dos fatores de risco associados à doença que incluem níveis crescentes de obesidade, dietas não saudáveis e sedentarismo (SBD, 2019; IDF, 2019; ADA, 2021a).

Uma vez que a hiperglicemia se estabelece, tanto o portador de DM1 quanto de DM2 estão expostos a complicações microvasculares e macrovasculares, que resultam em retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica, porém a intensidade e a velocidade do

aparecimento delas difere entre os tipos. O controle intensivo da glicose, com redução de variabilidade glicêmica e um adequado controle glicêmico, refletido em estabilidade de hemoglobina glicada (HbA1c < 7%), estão associados com uma significativa redução no risco destas complicações (WADEN *et al.*, 2009; MARTIN *et al.*, 2014; DE FERRANTI *et al.*, 2014).

Estas complicações possuem caráter crônico, demandando altos custos com internações e com procedimentos de média e de alta complexidade na atuação contra as complicações de longo prazo.(ALVES, *et al.*, 2014). O estudo de Santos *et al.* (2020) encontrou predomínio de complicações microvasculares, mencionadas por 114 indivíduos (27,9%), sendo mais prevalentes as alterações oftalmológicas (58,2%), sensibilidade de membros (49,3%), dificuldade na cicatrização (26,7%) e alterações renais (11,8%). Já para Almeida *et al.* (2022) as complicações crônicas mais associadas à pior qualidade de vida incluem acidente vascular cerebral e cegueira, além de citar que outros estudos relatam neuropatia, nefropatia e retinopatia como as principais causas de redução da Qualidade de Vida (QV). Além disso, o número de complicações e a gravidade dessas complicações são fortes preditores da QV em pacientes portadores de DM (REIS *et al.*, 2022).

Para evitar as complicações do DM, é fundamental a prevenção e que os profissionais de saúde acompanhem periodicamente o tratamento dos pacientes, orientando-os sobre os cuidados a serem tomados em relação ao controle glicêmico, à alimentação adequada, à prática de exercícios físicos e, principalmente, ao autocuidado para uma vida mais saudável (CARVALHO, 2016).

1.1 RETINOPATIA DIABÉTICA

A Retinopatia Diabética (RD) é a principal causa de comprometimento visual em portadores de DM, em especial, a perda visual irreversível, afetando em torno de 35-40% dos portadores. Essa alteração costuma ser classificada como proliferativa e não proliferativa de acordo com a presença ou ausência, respectivamente, de vasos sanguíneos retinianos anormais (SILVEIRA *et al.*, 2018). Esse fato é bastante relevante, visto que os comprometimentos visuais configuram um fator de morbidade de alto impacto social e econômico (MENDANHA *et al.*, 2016).

Dentre as complicações de maior incidência do DM destaca-se a RD que é uma das complicações microvasculares. A RD é considerada a maior causa de

cegueira mundial em indivíduos entre 16 e 64 anos, sendo que o risco de RD é diretamente proporcional ao tempo de evolução do DM. O percentual de prevalência da RD é maior que 90% entre pacientes com DM1 e 60% nos indivíduos com DM2 após 20 anos de doença. Fatores como controle glicêmico ineficaz e tempo de evolução da doença são definidores na gravidade de RD (SBD, 2019). As consequências se apresentam na forma de danos aos capilares, arteríolas e vênulas da retina, levando ao extravasamento e/ou bloqueio microvascular, neovascularização retinal, formação de microaneurismas, presença de exsudatos vítreos e, como consequência, declínio constante da acuidade visual (SBD, 2019; SCANLON, 2017c; WHITEHEAD *et al.*, 2018).

Indivíduos com DM têm cerca de 25 vezes mais chance de desenvolver cegueira do que indivíduos saudáveis. Sendo a RD uma das complicações mais comuns do DM, estima-se que dentre todos os pacientes cegos no Brasil, 5% são resultantes da RD (KANSKI, 2016; LECHNER; O'LEARY; STITT, 2017).

Atualmente, estima-se que haja 415 milhões de indivíduos com DM no mundo e, aproximadamente, 22,4% desse quantitativo apresentam algum grau de RD, sendo que 1/3 desse percentual necessita de alguma intervenção terapêutica. O edema macular diabético (EMD), cuja prevalência é estimada em 7%, é a principal disfunção responsável pela perda irreversível da acuidade visual. Glaucoma, catarata e outras doenças oculares também são frequentes e prematuras em portadores de DM (SBD, 2019).

Um dos fatores agravantes consiste no fato de que grande parte dos portadores de DM não faz exames oftalmológicos preventivos com a periodicidade recomendada, desconhecendo assim, as implicações da doença e a magnitude da sua prevenção. O exame de fundo de olho constitui um método com grande praticidade e facilidade para avaliar os danos à retina, além de proporcionar dados acerca da atividade e do período de evolução da doença (MENEZES; MORAIS, 2020). Assim, para a prevenção da cegueira é essencial a realização do diagnóstico (ALVES *et al.*, 2014).

Nos últimos anos, vem sendo crescente a preocupação com os custos diretos e indiretos do tratamento do DM, visto que com sua crescente prevalência mundialmente, há a necessidade de maior gasto de verbas públicas para seu manejo.

Apesar de ser uma das principais causas de cegueira no mundo, ainda existem dados limitados e insuficientes sobre o custo do tratamento e manejo da

retinopatia diabética no Brasil. Em 2014, estima-se que 3.591.728 fundoscopias, 138.769 angiografias de fluoresceína e 77.471 fotocoagulações a laser foram realizados em adultos com diabetes em unidades públicas de saúde, com custos totais de, respectivamente, 30.234.329 milhões dólares internacionais (Int \$), Int \$ 2.897.743 e Int \$ 2.909.988 (BAHIA *et al.*, 2019). No total foram gastos 47,3 milhões de dólares internacionais com procedimentos relacionados a RD. De acordo com o mesmo estudo, o custo total no SUS das internações por doença ocular relacionada ao diabetes foi de Int \$ 12.933.324 (Int \$ 621 pessoa).

A deficiência visual resultante da RD apresenta implicações abrangentes em termos de dependência física, perda potencial de capacidade de ganho e necessidade de maior apoio social. Os custos indiretos pessoais e sociais da deficiência visual grave ameaçam sobrecarregar o sistema de saúde e a assistência social. Nesse contexto, os países subdesenvolvidos enfrentam os maiores obstáculos, pois aproximadamente 75% dos portadores de DM vivem em países de baixa e média renda, onde os recursos de saúde já estão severamente defasados (TING *et al.*, 2016).

Ademais, além da eficácia do tratamento, deve-se levar em consideração a viabilidade econômica de seus custos. Análises de custo-benefício evidenciam maiores ganhos nos programas preventivos, uma vez que as despesas com diagnóstico e tratamento precoces são substancialmente menores quando comparadas ao custo de pensões e benefícios destinados aos pacientes que desenvolvem a cegueira em virtude do diabetes. No Brasil, as estatísticas ainda são insuficientes devido à escassez de estudos que abordem tal aspecto (SCHALON, 2017).

Vale ressaltar que a elevada incidência de perda de acuidade visual no decorrer da história natural da RD, quando não são implementadas as intervenções terapêuticas adequadas, resultará em repercussões econômicas negativas tanto para o indivíduo, devido aos gastos com exames e medicamentos, quanto para o Estado, já que a faixa etária afetada ocupa 1/5 da população economicamente ativa (PEA) no Brasil. Logo, haverá uma porcentagem populacional migrando da PEA para o rol de aposentados, gerando, assim, novos gastos para o Estado, os quais incluem a aposentadoria precoce, em virtude da redução ou ausência de produtividade, além da necessidade de reabilitação desses indivíduos (TING *et al.*, 2016; SCHALON, 2017).

Nessa perspectiva, são imprescindíveis programas educativos e preventivos para detecção e implementação de terapêutica precoce aos portadores de DM, retardando o avançar da doença e conseqüentes complicações, como a cegueira.

O desenvolvimento de tecnologias tem crescido nos últimos anos, auxiliando no manejo da doença. Para a ADA os avanços na tecnologia são bem-vindos, uma vez que instrumentaliza os profissionais no diagnóstico e tratamento da doença. (MAKROUM *et al.*, 2022).

Nos últimos anos, houve uma grande revolução no manejo da RD com o surgimento dos medicamentos conhecidos como anti-*Vascular Endothelial Growth Factor* (anti-VEGF). Inúmeros trabalhos têm mostrado sua eficácia, seja isolado, seja associado aos tratamentos anteriormente estabelecidos, como a fotocoagulação a laser. Seu uso está embasado no fato de que o *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) é a molécula mais importante na fisiopatologia da RD (SILVEIRA *et al.*, 2018).

1.1.1 Fisiopatologia da RD

A hiperglicemia prolongada típica do DM gera uma série de eventos que afetam o fluxo sanguíneo nos vasos da retina, devido aos pequenos vasos sanguíneos expostos ao dano causado pelo excesso de glicose no organismo. Os mecanismos geradores de dano celular estão relacionados ao acúmulo de sorbitol intracelular e de produtos da glicação avançada, apuramento excessivo de isoformas da proteína quinase C (PKC) e presença de estresse oxidativo. O fator desencadeante da RD está relacionado a hipóxia tecidual associada à perda de autorregulação dos vasos retinianos (SILVEIRA *et al.*, 2018; HIRAKAWA *et al.*, 2019; MENDANHA *et al.*, 2016).

Essas alterações levam à formação de microaneurismas, perda de células endoteliais e de pericitos, células com função de reparação e suporte ao endotélio capilar; o que gera um dano a barreira hematorretiniana, podendo provocar isquemia e aumento da permeabilidade vascular. Tais eventos podem gerar neovascularização, edema macular, além do aumento na produção de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e de outras citocinas inflamatórias. O VEGF recruta células de defesa para vasos retinianos produzindo ainda mais citocinas (SILVEIRA *et al.*, 2018).

O estresse oxidativo, a interleucina 6 (IL-6) e o VEGF, desempenham uma

função importante na patogênese da RD, principalmente na forma proliferativa da doença. Dentre outros fatores de crescimento e citocinas inflamatórias, destaca-se o fator de crescimento de fibroblasto básico (FCFb), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina 1 beta (IL-1 β), o fator de crescimento do hepatócito (HGF), a proteína quimioatraente de monócitos-1 e a interleucina 8 (IL-8). Dentre esses, os que parecem desempenhar um papel mais enérgico nas alterações conformacionais nas junções estreitas das células endoteliais da retina, aumentando, assim, a permeabilidade vascular e consequente quebra da barreira hematorretiniana, são a IL-6 e o VEGF (BOZKURT *et al.*, 2019).

A primeira alteração na RD é o aparecimento de microaneurismas, visualizados como pequenos pontos hemorrágicos ao exame de fundo de olho. Esses microaneurismas associam-se, muitas vezes, a hemorragias retinianas, microsegmentos e veias com dilatações e tortuosidades e exsudatos duros; provenientes do extravasamento crônico de vasos retinianos e de áreas isquêmicas (SILVEIRA *et al.*, 2018).

Os achados na realização de fundoscopia seguem um padrão progressivo que vai da retinopatia leve, designada pelo aumento da permeabilidade vascular, até a forma moderada a grave, representada pela oclusão vascular e com posterior proliferação e cicatrização (MENDANHA *et al.*, 2016).

Exercendo um papel significativo na fisiopatologia da RD, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) atinge duas vezes mais a população diabética. O aumento da pressão arterial aumenta o extravasamento da rede vascular, incrementando a filtração de proteínas plasmáticas pelo endotélio e reposição na membrana basal capilar, sustentando assim, danos vasculares e isquemia retiniana ainda maiores (MENDANHA *et al.*, 2016).

Alguns estudos mostram que o DM eleva a apoptose de células neurais, resultando em perda cumulativa com subsequente neurodegeneração. Estudos envolvendo tomografia de coerência óptica (TCO) e eletrofisiologia demonstraram disfunções anatômicas e alterações consideráveis nas camadas superiores da retina, previamente a observações de alterações vasculares (MALLMANN; CANANI, 2019).

1.1.2 Fatores de risco para RD

Existem vários fatores de risco e de proteção relacionados às complicações

retinianas em portadores de DM. O fator mais importante relacionado à gravidade e prevalência da RD é o tempo de evolução do DM seguido por níveis glicêmicos elevados. Além disso, existe associação entre o controle inadequado da pressão arterial e o surgimento de RD, assim como, a nefropatia diabética pode causar anormalidades que favorecem o desenvolvimento da retinopatia (PÉREZ *et al.*, 2011).

A RD está consistentemente associada a outras complicações do DM e sua gravidade está ligada a um maior risco de desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares. O diagnóstico da RD aumenta a probabilidade de doença renal, acidente vascular cerebral e doença cardiovascular. A RD proliferativa (RDP) é forte preditora para doença arterial periférica, aumentando o risco de ulceração e amputação dos membros inferiores (MALERBI *et al.*, 2022).

O tabagismo leva à hipóxia retiniana aumentando a retinopatia. Segundo alguns autores, o transplante renal e de pâncreas em portadores de DM aceleram o desenvolvimento da RD. Existe relação entre a elevação do perfil lipídico com o desenvolvimento de exsudatos duros e a progressão da retinopatia (PÉREZ *et al.*, 2011).

Estão associadas também ao desenvolvimento da retinopatia: a dieta do paciente, a existência de aterosclerose de artérias carótidas e oftálmicas internas, anemia ferropriva, grau de escolaridade, tipo de ocupação, prática de atividade física, presença de bulimia em mulheres jovens portadoras de DM1 e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (PÉREZ *et al.*, 2011).

1.1.3 Classificação da RD

A RD é dividida em proliferativa e não proliferativa, dependendo da presença ou ausência, respectivamente, de vasos sanguíneos anormais a partir da retina e nervo óptico (quadro 1). A forma não proliferativa varia de leve a muito grave e pode progredir para a RD proliferativa (RDP), cujo risco é tão maior quanto é a severidade da RD não proliferativa (RDNP) (SCHMIDT-ERFURTH *et al.*, 2017).

Quadro 1: Classificação da retinopatia diabética.

| Classificação da Retinopatia Diabética | Achados Retinianos |
|--|--|
| Ausência de retinopatia | Sem alterações |
| Retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) leve | Somente microaneurismas |
| RDNP moderada | Microaneurismas e outras alterações que não caracterizem retinopatia grave |
| RDNP grave | Qualquer uma das três alterações: <ul style="list-style-type: none"> • Hemorragias nos 4 quadrantes; • Dilatações venosas em ≥ 2 quadrantes; • Alterações vasculares intrarretinianas em pelo menos um quadrante; |
| RDNP muito grave | Presença de duas das três alterações do quadro de retinopatia diabética não proliferativa grave |
| Retinopatia diabética proliferativa (RDP) | Neovascularização no disco óptico ou na retina; hemorragia vítrea ou pré-retiniana. |

FONTE: Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022 e *International Council of Ophthalmology*, 2018.

A RDP ocorre quando há neovascularização surgindo do disco ou a partir de vasos retinianos. A presença de neovascularização predispõe a ocorrência de hemorragia vítrea, retiniana e proliferação fibrovascular, cuja tração pode desencadear um descolamento de retina. A forma proliferativa pode ou não ser antecedida pela forma não proliferativa. Existe um risco de aproximadamente 75% de progressão para formas graves ao longo de cinco anos. Essa forma está associada tanto à perda visual aguda reversível quanto crônica. A perda visual aguda se deve à hemorragia intravítrea a qual bloqueia a chegada de raios luminosos na retina, esses sangramentos geralmente são reabsorvidos restaurando a visão espontaneamente. Perda visual permanente se deve ao descolamento de retina ou isquemia macular, por exemplo (SCHMIDT-ERFURTH *et al.*, 2017).

O Edema Macular Diabético (EMD) é uma manifestação adicional importante que ameaça a visão de portadores de RD. O EMD é avaliado

separadamente dos estágios da RD pois pode ser diagnosticado em qualquer forma da RD, podendo apresentar um curso independente. Convencionalmente o EMD é definido e classificado com base em um exame clínico ou retinal (resultados de fotografia) de acordo com sua proximidade com a fóvea. A determinação da gravidade do EMD determinará a necessidade de recomendações de tratamento e acompanhamento. É importante ressaltar que estágios avançados de RD e/ou EMD podem estar presentes mesmo em pacientes sem sintomas visuais (WONG, 2018).

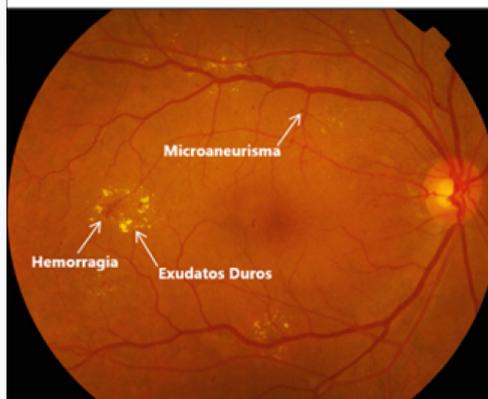
De acordo com o protocolo elaborado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC (2021) a partir da pesquisa feita pelo *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), introduziu-se o conceito de Edema Macular Clinicamente Significativo (EMCS) caracterizado por:

- a. espessamento da retina em até 500 μm do centro da mácula;
- b. exsudato duro em até 500 μm do centro da mácula associado a espessamento da retina adjacente; ou
- c. uma zona de espessamento da retina de pelo menos 1.000 μm , qualquer parte dela dentro de 1.000 μm do centro da mácula

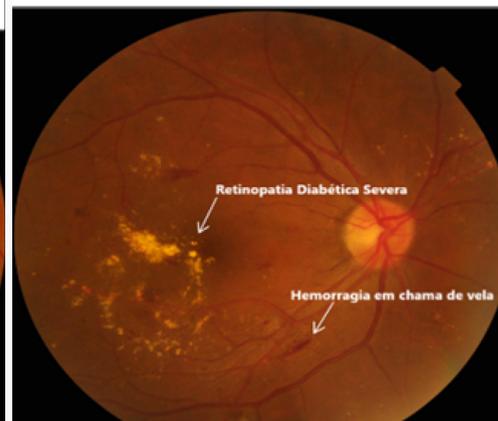
Nas figuras 1, 2 e 3 estão demonstradas fotos da retina com diferentes graus de retinopatia e suas características.

Figura 1: Retinografias com imagens de retinopatia diabética NÃO PROLIFERATIVA**RETINOPATIA DIABÉTICA NÃO PROLIFERATIVA****RDNP LEVE****RDNP MODERADA**

Retinopatia diabética não proliferativa moderada com hemorragias, exsudatos duros e microaneurismas



Retinopatia diabética não proliferativa moderada com edema macular grave

**RDNP GRAVE**

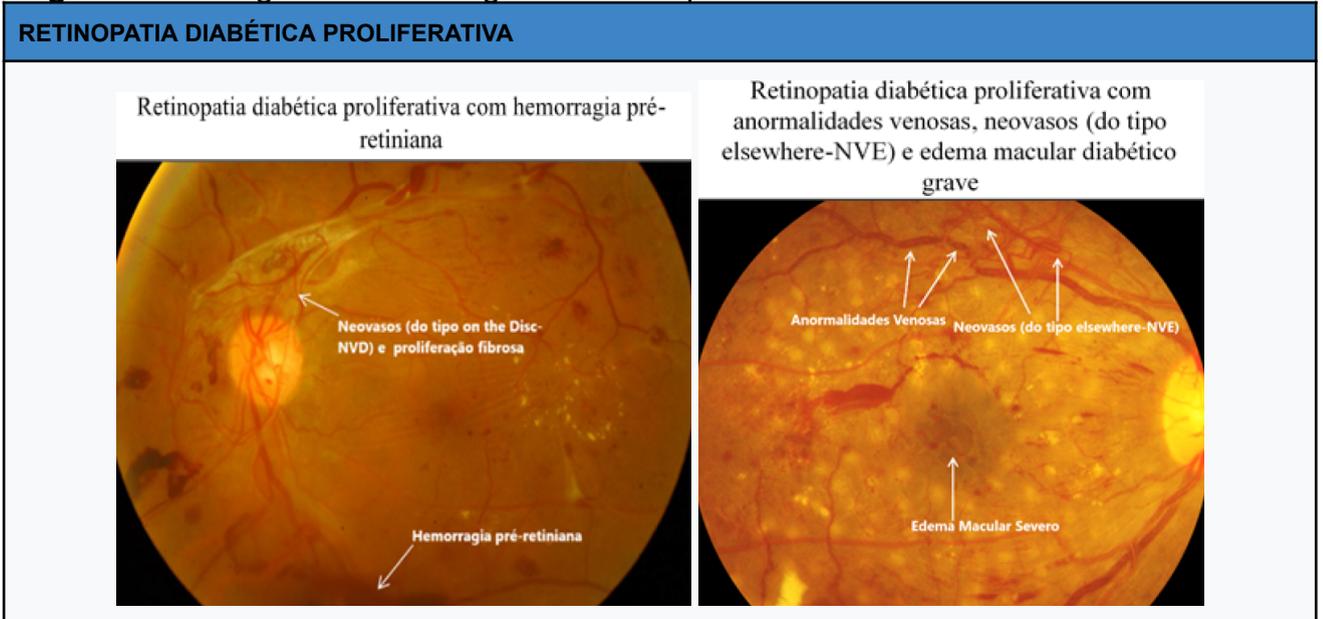
Retinopatia diabética não proliferativa grave com edema macular diabético grave



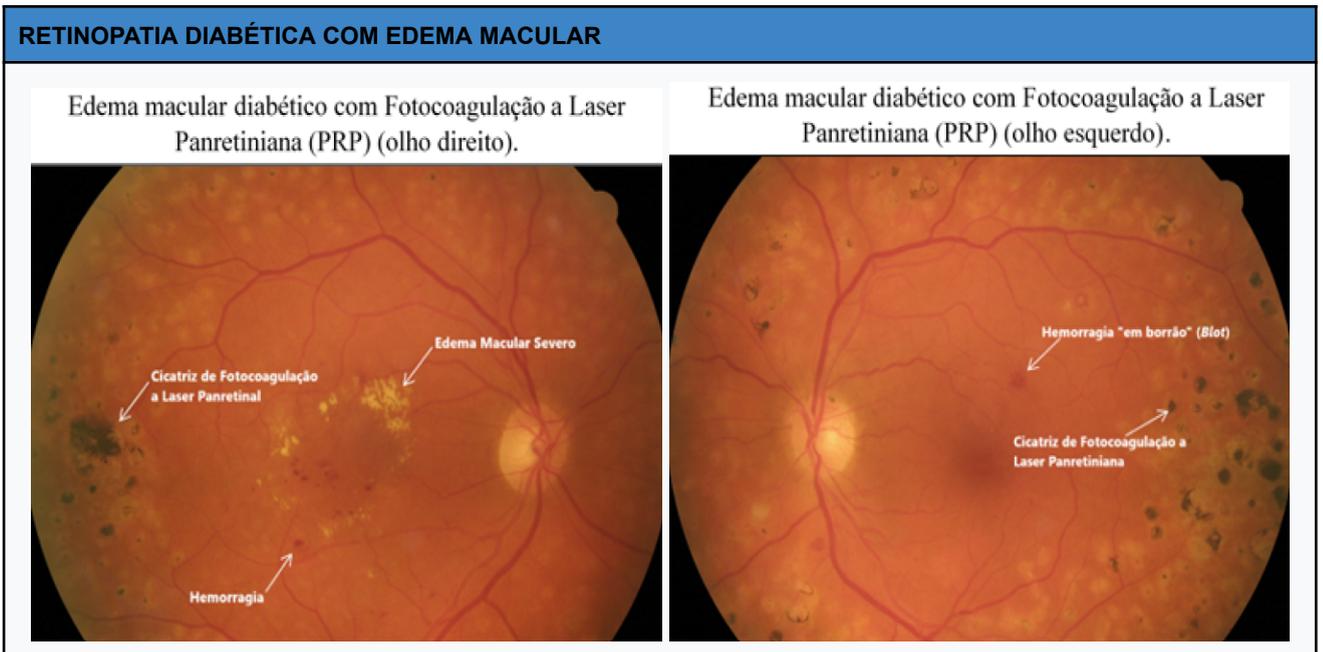
Retinopatia diabética não proliferativa grave com anormalidades microvasculares intra-retinianas (IRMA).



FONTE: International Council of Ophthalmology, 2018. Singapore Eye Research Institute, Singapore National Eye Center

Figura 2: Retinografias com imagens de retinopatia diabética PROLIFERATIVA

FONTE: *International Council of Ophthalmology, 2018. Singapore Eye Research Institute, Singapore National Eye Center*

Figura 3: Retinografias com imagens de diferentes graus de Edema Macular Diabético.

FONTE: *International Council of Ophthalmology, 2018. Singapore Eye Research Institute, Singapore National Eye Center*

1.2 DIAGNÓSTICO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

Os critérios para diagnóstico e caracterização das oftalmopatias diabéticas baseiam-se nas definições e achados de duas importantes séries de estudos: o *Diabetic Retinopathy Study* - DRS (1976 a 1979) e o *Early Treatment Diabetic Retinopathy* - ETDRS (1985 a 1997). Esses estudos determinaram critérios atualmente utilizados para RD e edema macular (SCHMIDT-ERFURTH *et al.*, 2017).

O padrão ouro para o diagnóstico é a fundoscopia sob dilatação pupilar (midríase). Os primeiros sinais fundoscópicos da RD são microaneurismas, observados tanto na mácula, quanto na periferia. Já para o diagnóstico de edema macular associa-se ao exame do fundo de olho, a tomografia de coerência óptica (TCO) e a angiografia com fluoresceína (AF). A TCO fornece uma avaliação quantitativa da espessura macular e da localização do edema. Por fim, a angiografia fluoresceínica é útil para identificar os sítios de vazamento de vasos sanguíneos e áreas de não perfusão capilar (TERASAKI *et al.*, 2018).

Recomenda-se que o primeiro exame do fundo de olho no adulto portador de DM1 seja realizado após cinco anos do diagnóstico, já em crianças e adolescentes quando já tiverem o DM1 por 3-5 anos, desde que tenham idade ≥ 11 anos ou a puberdade tenha começado, o que ocorrer primeiro, pois a RD dificilmente é observada antes disso. Nas crianças, adolescentes e adultos portadores de DM2, recomenda-se a realização logo após o diagnóstico, porque normalmente não se pode definir precisamente quando o DM foi instalado e a retinopatia já pode estar presente no momento do diagnóstico. Mulheres com DM preexistente que planejam engravidar ou já estão grávidas devem ser avaliadas antes da gravidez e monitorizadas, com avaliações trimestrais, durante todo o período gestacional, bem como por 1 ano após o parto, conforme recomendado pelo grau de retinopatia, devido ao maior risco de desenvolvimento e progressão da doença (ADA, 2023).

A frequência das avaliações pode ser anual, semestral e até mesmo mensal, de acordo com a gravidade da retinopatia e tendo em vista que os portadores de DM apresentam um risco maior de desenvolver outras patologias oftalmológicas, como catarata e glaucoma (PEREIRA *et al.*, 2020).

Apesar de todas as informações, a adesão a essas recomendações é baixa, com estudos mostrando que apenas 30% dos portadores de DM seguem o regime de acompanhamento oftalmológico (PEREIRA *et al.*, 2020).

1.2.1 Métodos de triagem da RD:

O exame de triagem de retinopatia para pacientes portadores de DM deve incluir uma avaliação detalhada com história médica: tempo de duração do diabetes; monitoramento glicêmico; medicações em uso; investigação sobre demais sistemas - presença de doença renal, hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana ou outras enfermidades; exames laboratoriais - níveis séricos de lipídeos, exame de gravidez e outros; exames oculares e sintomas visuais atuais (ICO, 2018).

As recomendações para triagem de RD variam de acordo com as instituições. A ICO recomenda em seu *guideline* que o exame oftalmológico para triagem da RD seja realizada com avaliação da acuidade visual refratada e obtenção de imagens retinianas com as melhores tecnologias. Entretanto, em locais de recursos escassos, o mínimo necessário para encaminhamento adequado ao especialista seria um exame de acuidade visual e um exame de retina que assegurem a classificação da RD adequada (ICO, 2018). Por outro lado, a *Associação Americana de Diabetes (ADA)* em sua última diretriz de 2023 recomenda um exame oftalmológico completo com pupila dilatada por um oftalmologista ou optometrista, além da possibilidade da utilização de programas que usam fotografia de retina (com leitura remota ou uso de uma ferramenta validada) na perspectiva de melhorar o acesso a triagem da RD com encaminhamento oportuno para um exame oftalmológico abrangente. Os exames presenciais ainda são necessários quando as fotos da retina são de qualidade inaceitável e para acompanhamento se forem detectadas anormalidades. As fotografias não substituem os exames oftalmológicos com dilatação.

1.2.1.1 Avaliação da acuidade visual

A acuidade visual (AV) define a capacidade do olho para distinguir detalhes e formas de um objeto. Sua avaliação é feita com auxílio de tabelas de diversos tipos (tabela de optotipos de Snellen, LEA symbols, ETDRS, entre outras) (MOLINARI & BOTEON, 2016). O estudo da acuidade visual na RD, segundo a *International Council of Ophthalmology - ICO* (2018), deve ser realizado utilizando umas das seguintes maneiras, dependendo dos recursos disponíveis:

- Exame de acuidade visual refratada utilizando uma faixa de acuidade visual de 3 ou 4 metros e um gráfico de acuidade visual de alto contraste.
- Exame de acuidade visual utilizando um gráfico visual para perto ou longe e uma opção de furo, caso a acuidade visual seja reduzida.
- Exame de acuidade visual utilizando gráfico portátil equivalente a 6/12 m (20/40 pés), que consiste em, pelo menos, cinco letras ou símbolos padrão e uma opção de furo, caso a acuidade visual seja reduzida.

O método mais comumente utilizado é a Tabela de Snellen que avalia a acuidade visual utilizando um diagrama a 6 ou 5 metros de distância do paciente (Figura 4).

Figura 4: Tabela de Snellen

| | | |
|-------------|----|--------|
| E | 1 | 20/200 |
| F P | 2 | 20/100 |
| T O Z | 3 | 20/70 |
| L P E D | 4 | 20/50 |
| P E C F D | 5 | 20/40 |
| E D F C Z P | 6 | 20/30 |
| FELOPZD | 7 | 20/25 |
| DEFPOTEC | 8 | 20/20 |
| LEFODPOT | 9 | |
| FDFLTUXO | 10 | |
| FDFLUTXO | 11 | |

FONTE: Pro Visu, 2019.

Neste exame, o paciente é colocado a 6 ou 5 metros (20 pés) de distância de um cartaz padronizado contendo letras enfileiradas marcadas por uma medida de acuidade visual (Figura 4), onde o numerador indica a distância em pés do paciente ao quadro e o denominador indica a distância que uma pessoa com visão normal enxerga a figura. O examinador deve solicitar que o paciente diga as letras que está vendo da esquerda para a direita, começando pelas maiores e progredindo para as menores (DANTAS *et al.*, 2019).

A capacidade de soletrar a última fileira a 20 pés de distância indica uma acuidade visual normal, representada por 20/20 (capacidade de enxergar nitidamente a 6m ou 20 pés) (DANTAS *et al.*, 2019). Por outro lado, indivíduos com

déficit na AV não conseguem soletrar a última fileira ou mesmo as fileiras de cima, sendo que a quantificação deste déficit depende da fileira com o menor tamanho de letras que o paciente consegue ver com nitidez (por exemplo, fileira 20/50 indicada consegue ver a 20 pés/6 metros, o que uma pessoa com acuidade normal vê a 50 pés/ 15 metros) (DANTAS *et al.*, 2019; MOLINARI; BOTEON, 2016).

Como alguns consultórios/salas não possuem 6 metros de comprimento para a realização do teste, uma alternativa seria utilizar tabelas adaptadas de 3 metros encontradas na internet e impressas em folhas tamanho A4. Nesses casos, a tabela deverá ser fixada a uma distância de 3 metros do paciente sentado, à altura dos seus olhos (MOLINARI; BOTEON, 2016). Outra opção é posicionar o paciente sentado a 3 metros de um espelho (à altura de seus olhos) e fixar atrás do paciente uma tabela de Snellen invertida, dessa forma, a tabela aparecerá na sua frente a uma distância simulada de 6 metros (VIMONT; MCKINNEY, 2016).

A acuidade visual deve ser testada em ambiente que forneça bom contraste luminoso, para visualização dos optotipos, com o paciente bem em frente à tabela escolhida pelo examinador, ocluindo (com a palma da mão ou com auxílio de um oclutor) cada um dos olhos separadamente, sendo importante evitar pressionar o olho que não está sendo examinado durante a oclusão. Se o paciente usar óculos, a acuidade visual deve ser avaliada, inicialmente, sem e depois com as lentes corretoras. Se o paciente apresenta uma diminuição da acuidade visual e o examinador deseja saber se há possibilidade de melhora com o uso de lentes corretoras, utiliza-se um dispositivo estenopeico (“pinhole”), caso a acuidade não melhore com este dispositivo, há indícios de problemas de visão não relacionados à erro refrativo, como doença macular, opacidade central de cristalino ou outros problemas relacionados a perda de visão (HENNELLY, 2019).

1.2.1.2 Avaliação da retina /Exames para obtenção de imagens retinianas

Parte fundamental do exame oftalmológico para rastreamento da RD é a avaliação do fundo de olho, pois possibilita a visualização da retina, nervo óptico, coróide e vasos sanguíneos e identificação das alterações características da RD já descritas anteriormente. Deve ser realizado por profissionais devidamente treinados, sejam médicos, optometristas, enfermeiros ou outros profissionais da saúde, com o intuito de aumentar a precisão da identificação, classificação e interpretação da

retinopatia (ICO, 2018). O resultado pode ser interpretado pelo próprio profissional do local, se este for apto, ou pode ser encaminhado via implantação de programas de telemedicina a um especialista médico (ICO, 2018; SALONGCAY, 2018; KOROT *et al.*, 2019)

Para o exame da retina, são recomendados qualquer um dos seguintes métodos: oftalmoscopia (direta ou indireta), biomicroscopia em lâmpada de fenda ou retinografia com ou sem dilatação pupilar (midriática e não midriática, respectivamente) (ICO, 2018). O número de campos visuais a serem fotografados, o status midriático e a qualificação do avaliador podem variar de um local para outro (PASQUEL *et al.*, 2016). A utilização de todos os instrumentos requer treinamento e competência por parte dos avaliadores, principalmente na utilização da oftalmoscopia e da biomicroscopia em lâmpada de fenda (ICO, 2018). As características de cada método para exame da retina estão descritas no quadro 2.

Quadro 2: Características dos exames para avaliação da retina.

| TÉCNICA | COMENTÁRIOS |
|---|--|
| <p>Oftalmoscopia Direta</p>  | <p><u>Instrumento utilizado:</u> oftalmoscópio direto</p> <p><u>Vantagens:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Móvel ● Relativamente barato ● Não requer nenhuma instalação especial para uso <p><u>Desvantagens:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Requer dilatação da pupila ● Apenas um pequeno campo de retina pode ser examinado. Sem visualização da periferia da retina. ● Baixa sensibilidade: mesmo com um médico bem treinado, pequenas anormalidades microvasculares podem ser difíceis de detectar ● Menos eficaz do que a biomicroscopia com lâmpada de fenda com pupilas dilatadas ● Sem possibilidade de auditoria retrospectiva |
| <p>Oftalmoscopia Indireta</p> | <p><u>Instrumento utilizado:</u> uma lâmpada de fenda ou uma luz presa a uma faixa na cabeça e uma pequena lente portátil</p> <p><u>Vantagens:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Móvel ● Relativamente barato ● Não requer nenhuma instalação especial para uso |

| | |
|---|---|
|  | <p><u>Desvantagens:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Requer dilatação da pupila • Baixa sensibilidade: mesmo com um médico bem treinado, pequenas anormalidades microvasculares podem ser difíceis de detectar • Menos eficaz do que a biomicroscopia com lâmpada de fenda com pupilas dilatadas • Sem possibilidade de auditoria retrospectiva |
| <p>Biomicroscopia (Lâmpada de Fenda)</p>  | <p><u>Instrumento utilizado:</u> microscópio com lâmpada de fenda</p> <p><u>Vantagens:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grande campo de retina pode ser examinado • Padrão ouro para treinamento de profissionais de saúde em exame de retina • Versões móveis estão disponíveis no mercado <p><u>Desvantagens:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Relativamente caro • A maioria das versões ainda são imóveis • Requer dilatação da pupila • Requer lentes especiais • Normalmente sem possibilidade de auditoria retrospectiva dos resultados, embora seja possível fotografar os resultados |
| <p>Retinografia (midriática e não midriática)</p> | <p><u>Instrumento utilizado:</u> Retinógrafo com câmera digital</p> <p><u>Vantagens:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Permite a visualização de um campo adequado de retina disponível para exame • Pode ser usado por técnicos treinados (não médicos) • Alguns são portáteis - podem ser transportados para as comunidades em unidades móveis • Pode ser conectado a computadores e as imagens podem ser armazenadas para avaliação a longo prazo • Permite comparar imagens obtidas de uma mesma pessoa (ou grupos de pessoas) em diferentes momentos por profissionais diferentes • Pode ser usado como uma ferramenta de educação do paciente, dando imediatismo e relevância pessoal • As imagens podem ser armazenadas e recuperadas para auditoria retrospectiva. <p><u>Desvantagens:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Relativamente caro • Em pessoas com opacidades na lente natural do olho, como a catarata, pode não ser possível obter uma imagem. Esta é a principal fonte de falha no |



rastreamento da retinopatia diabética e as pessoas precisarão ser examinadas novamente usando outros métodos, como biomicroscopia com lâmpada de fenda.

Câmeras midriáticas X Câmeras não midriáticas:

- As câmeras não midriáticas não requerem dilatação em 80-90% dos casos, embora alguns médicos dilatam a pupila para reduzir o número de imagens que não são possíveis de classificar a RD. Câmeras midriáticas exigem que todos tenham dilatação da pupila.
- As câmeras não midriáticas requerem uma sala escura para dilatação máxima da pupila.
- A dilatação da pupila pode durar várias horas e pode causar visão turva por certo tempo; os pacientes são aconselhados a não realizar certas atividades após o exame, como dirigir.

FONTE: Adaptado de *International Council of Ophthalmology*, 2018 e *World Health Organization*, 2020.

Dentre os instrumentos que podem ser utilizados para exame da retina, o método padrão ouro, definido pelo ETDRS, para a detecção de RD é a fotografia estereoscópica de 7 campos (30°), entretanto, tal método, além de desconfortável para o paciente, é demorado, caro e não apropriado no ambiente de triagem (VUJOSEVIC *et al.*, 2020).

A oftalmoscopia direta tem sido um método muito utilizado no atendimento em unidades de atenção primária à saúde por ser de baixo custo e fácil realização por profissional treinado. Entretanto, em estudos comparando oftalmoscopia direta ao método considerado padrão - ouro ou biomicroscopia ou angiografia com fluoresceína a sensibilidade para detecção de retinopatia com risco a visão foi de 65% (CI 51-79%), com a alta variabilidade entre os diversos estudos (SCANLON, 2017a), valor abaixo do que recomendado para um método de triagem para RD pela Associação Britânica de Diabetes e *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), que orientam mínimo de sensibilidade de 80% e de especificidade de 95% (SCANLON, 2017b; GOH *et al.*, 2016).

A utilização de fotografia digital tem sido crescente como método de rastreio da retinopatia diabética com ameaça a perda visual, pois tem demonstrado melhor sensibilidade que oftalmoscopia direta e indireta, sendo o uso de midríase e o número de campos capturados ainda controverso (SCANLON, 2017a; VUJOSEVIC

et al., 2020). A sensibilidade e especificidade dos sistemas de fotografia digital modernos na detecção de RD que necessitam de encaminhamento ao especialista é próximo de 90% e há menor taxa de falha técnica com uso deste método. Além disso, a retinografia com fotografia digital seguido de oftalmoscopia, principalmente nos casos em que a imagem não pode ser classificada, têm se mostrado uma estratégia eficaz de rastreamento (GOH *et al.*, 2016).

O número de campos necessários para identificar e classificar corretamente a RD, atualmente, não é um consenso, mas poucos campos (2, 3 ou mesmo um campo com fóvea central, com ângulo variando de 45 a 60 graus) têm sido propostos para a triagem da RD e edema macular diabético. A fotografia digital com 2 a 4 campos tem demonstrado maior sensibilidade (80-98%) e especificidade (86-100%) que o registro de apenas um campo (sensibilidade 54-78% e especificidade de 88-89%), ambos comparado aos 7 campos da ETDRS, sendo assim mais indicado para triagem da RD (VUJOSEVIC *et al.*, 2020; GOH *et al.*, 2016).

Uma revisão de 45 estudos realizada por Pieczynski e Grzybowski (2015) sobre diferentes métodos utilizados em programas de rastreio de RD foi observado que o método de imagem mais comum mundialmente é a fotografia digital de retina com 2 campos.

Outro ponto de discussão é a realização da retinografia com e sem dilatação pupilar. A midríase farmacológica propicia melhor qualidade de imagem, maior sensibilidade e especificidade e menor taxa de falha técnica. Em um estudo com 1549 pacientes Scanlon *et al.* (2003) demonstrou sensibilidade para fotografia digital sem midríase de 1 campo de 86.0% (95% CI, 80.9–91.1%), especificidade de 76.7% (95% CI, 74.5–78.9%) e taxa de falha na qualidade da imagem de 19.7% (95% CI, 18.4–21.0%) quando comparado com biomicroscopia com lâmpada de fenda. Por outro lado, a sensibilidade da fotografia digital com midríase de 2 campos foi de 87.8% (95% CI, 83.0–92.6%), especificidade 86.1% (95% CI, 84.2–87.8%) e taxa de falha na qualidade da imagem foi de 3.7% (95% CI, 3.1–4.3%). Outros estudos para fotografia digital com dilatação pupilar (sensibilidade de pelo menos 80% na detecção de qualquer grau de RD) e sem dilatação pupilar (sensibilidade 78% e 98% e especificidade entre 86% e 90%) (FRANSEN *et al.*, 2002; LIN *et al.*, 2002; HUTCHINSON *et al.*, 2000).

Entretanto, uma revisão sistemática realizada por Piyasena *et al.* (2018) com o objetivo de avaliar como as diferentes características dos métodos de triagem da RD influenciam a acurácia dos testes diagnósticos, mostrou que ambos os métodos de fotografia digital com e sem midríase apresentaram sensibilidade aceitável para detecção de qualquer nível de RD (sensibilidade combinada de 86%, 95% CI 85-87) depois de excluídas as imagens não classificáveis. A maior sensibilidade foi observada para retinografia digital de 2 campos com midríase de 92% (95% CI 90–94%), a maior especificidade nos métodos com mais de 2 campos (94%, 95% CI 93–96%) sem influência do status da midríase. A taxa de imagens não classificáveis com midríase foi de 6.2% (SE± 2.2, 95% CI 1.7–10.8%) e sem midríase de 18.4% (SE ± 2.2, 95% CI 13.6–23.3%).

Apesar da melhora de detecção de RD em fotografia com dilatação pupilar e menor taxa de imagens não classificáveis, a midríase farmacológica é demorada e existe a possibilidade de ocorrência de glaucoma agudo de ângulo fechado induzido por midríase, fato que preocupa alguns profissionais na utilização desta ferramenta como método de triagem da RD na rotina do atendimento do paciente portador de DM. Isto, somado a valores de sensibilidade acima do indicado para métodos de triagem da RD (>80%) com fotografia digital sem midríase, tornam a fotografia não midriática o método usado por muitos profissionais para início do rastreamento da RD no âmbito da atenção primária. Além disso, apresenta melhor aceitação por parte dos pacientes e permite um maior número de pacientes rastreados (GOH *et al.*, 2016; PEARCE; SIVAPRASAD, 2020).

Entretanto, em certas situações que geram opacidade ocular, como a catarata, a qualidade dessas câmeras torna-se menos satisfatória, podendo gerar imagens que não podem ser utilizadas para o estadiamento da RDP, sendo necessário posterior complementação do exame oftalmológico sob midríase (PIYASENA *et al.*, 2018).

Atualmente, com o crescente desenvolvimento da telefonia móvel, a oftalmoscopia utilizando câmeras de smartphones, através de retinógrafos portáteis, têm sido utilizada, principalmente em áreas rurais com pouco acesso à médicos, com a vantagem de ser acessível a todos os profissionais de saúde e não necessitar de treinamento especializado para sua utilização, aumentando, dessa forma, a probabilidade de detecção precoce da retinopatia (TAN *et al.*, 2019).

As imagens capturadas por esse método podem posteriormente ser transferidas para um oftalmologista ou médico treinado para serem analisadas e classificadas. Uma tendência crescente na sensibilidade e especificidade foi notada a medida que o grau da retinopatia progredia, com melhor desempenho na detecção da retinopatia proliferativa diabética e na retinopatia diabética com risco de visão, sendo, portanto, relativamente confiável (TAN *et al.*, 2020).

Com relação ao rastreamento do edema macular diabético o método padrão ouro para identificação de alterações maculares é a tomografia de coerência óptica. Porém, devido seu elevado custo tem sido indicado como método de segunda linha de rastreamento em pacientes que apresentaram alterações nos exames oftalmológicos iniciais (VUJOSEVIC, 2020, SCANLON, 2017b).

1.3 TRATAMENTO

De acordo com *guidelines* internacionais, o tratamento da RDNP inicia nos casos leve ou moderado associado a edema macular. Na ausência de edema macular, na forma não proliferativa, ainda é discutível o tratamento com anti-VEGF. Uma vez indicado o tratamento, é preconizado a utilização de anti-VEGF ou de fotocoagulação focal a laser. Nos casos de RDP o tratamento inicia já na forma precoce mediante fotocoagulação, ao passo que nas formas severas e muito severas, de alto risco, também utiliza-se fotocoagulação, podendo associar terapia adjuvante com anti-VEGF (BAHRAM *et al.*, 2017).

Um dos tratamentos pioneiros para RD é a fotocoagulação a laser tendo como objetivo a ablação de áreas de não perfusão capilar e cauterização de microaneurismas. Uma indicação importante é que a utilização focal de energia seja aplicada em uma região de vazamento dos microaneurismas juntamente ao uso de *grid laser* em regiões de vazamento macular e de não perfusão capilar (LU *et al.*, 2018).

A fotocoagulação panretinal (PRP) é frequentemente usada na RDP para diminuir a demanda de oxigênio e reduzir a neovascularização (ELLIS *et al.*, 2019). O mecanismo de ação pelo qual isso ocorre ainda não é totalmente compreendido mas algumas das teorias são de que as cicatrizes induzidas pela fotocoagulação afetam a hemodinâmica da circulação retinal e aliviam a hipóxia, reduzindo a

neovascularização, a formação de edema e a diminuição da produção de fatores vaso-proliferativos, como o VEGF (ELLIS *et al.*, 2019; WONG *et al.*, 2016).

Os dois principais estudos sobre o uso da fotocoagulação a laser para o tratamento da retinopatia diabética foram realizados pelo DRS e pelo ETDRS, demonstrando que o risco de perda da visão em pacientes com RD proliferativa ou RDNP severa foi reduzido de 33,0% para 13,9% em 5 anos com o uso da fotocoagulação panretinal.

Atualmente tem-se utilizado medicamentos anti-VEGF como terapia adjuvante antes da aplicação do laser reduzindo a perda visual. Essas medicações consistem na aplicação intravítreo de diferentes tipos de anticorpos monoclonais, como ranibizumab, bevacizumab e aflibercept, os quais têm como objetivo suprimir a atividade do fator de crescimento neovascular, reduzindo a angiogênese e a permeabilidade capilar (BAHRAM *et al.*, 2017; LU *et al.*, 2018).

No Brasil, tanto o aflibercepte (Eylia®) quanto o ranibizumabe (Lucentis®) possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para tratamento oftalmológico e possuem indicação em bula para o tratamento do EMD, enquanto que o bevacizumabe (Avastin®) não possui esta indicação aprovada em bula no Brasil (BRASIL, 2019).

As apresentações são as seguintes:

- ❑ Aflibercepte 40 mg/mL, frasco- ampola.
- ❑ Ranibizumabe 10 mg/mL, frasco-ampola.

Virgili *et al.* (2017) concluíram após metanálise que após um ano de tratamento, na média, não houve ganho em termos de acuidade visual após tratamento com laser, ao passo que houve ganho de uma a duas linhas no teste de acuidade visual com o uso de anti-VEGF. Estudos mostram que pacientes com baixa acuidade visual corrigida tiveram melhor resposta com a aplicação mensal durante um ano de ranibizumab e aflibercept, se comparado ao bevacizumab, cujo uso em oftalmologia ainda é *offlabel*.

Segundo o estudo RESTORE, o uso de ranibizumab mensalmente no primeiro ano mostrou melhor resposta, quando comparado ao uso de laser isoladamente. No entanto, existe evidência crescente de que o aflibercepte é superior aos outros anti-VEGF, sendo a primeira escolha em pacientes com melhor acuidade visual corrigida abaixo de 20/40. Contudo, em pacientes com maior índice de acuidade visual (> 20/40) não foi observada diferença em termos de resposta entre

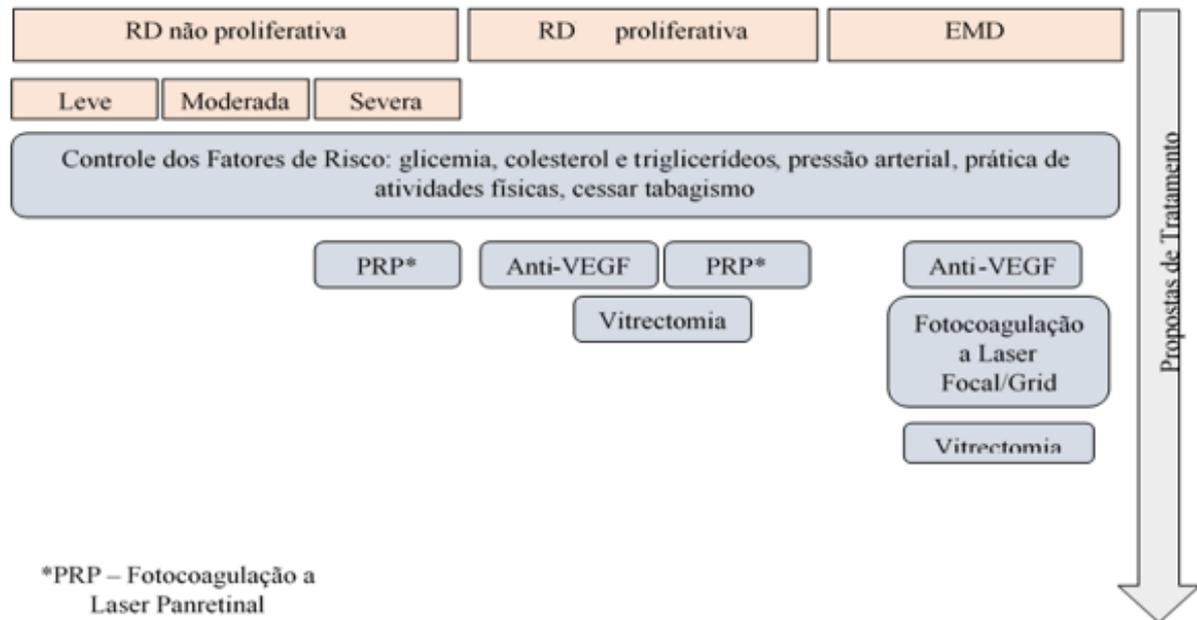
os três tipos de anti-VEGF (BAHRAMI *et al.*, 2017; LU *et al.*, 2018).

A utilização de injeções intravítreo de corticóide, como a dexametasona, mostrou-se eficaz na diminuição do edema, atuando na ação e expressão de citocinas inflamatórias e na manutenção da barreira hematorretiniana. Seu uso foi similar ao uso de anti-VEGF, porém com alta incidência de efeitos adversos, incluindo aumento da pressão intraocular, formação de catarata e desenvolvimento de endoftalmite. O uso dessa classe de medicamentos é uma alternativa interessante em casos refratários ao uso de anti-VEGF, levando em consideração que existem diversas citocinas inflamatórias envolvidas no processo de neovascularização além de VEGF (BAHRAMI *et al.*, 2017; LU *et al.*, 2018). A fluocinolona acetonido de liberação sustentada e os implantes de dexametasona mostraram redução no espessamento da retina e melhora da visão, entretanto a incidência de complicações com a injeção de corticosteroide é alta, resultando em um alto risco de desenvolvimento de catarata e aumento da pressão intraocular (JAMPOL, 2020; PARK, 2016). Devido a eficácia variável do tratamento com glicocorticoides e a preocupação com os possíveis efeitos colaterais oculares, a terapia com anti-VEGF se tornou o principal tratamento para pacientes com EMD (JAMPOL, 2020). No Brasil, o Ministério da Saúde não recomenda o uso de corticosteróide intravítreo para o tratamento do EMD, e seu uso é restrito apenas para os casos de edema macular refratário ao tratamento com antiangiogênico (CONITEC, 2021).

Em casos específicos no qual o vítreo está extensamente hemorrágico (descolamento de retina ou não houve resposta ao tratamento primário) impedindo a aplicação do laser pode-se utilizar a vitrectomia como estratégia terapêutica. Injeções de anti-VEGF podem ser utilizados no pré-operatório de vitrectomia para RD reduzindo complicações (hemorragias). Importante ressaltar que, além de todos os tratamentos específicos para essa condição, faz-se necessário o controle da doença base por meio da diminuição e estabilização dos níveis glicêmicos e de todos parâmetros laboratoriais de controle (SILVEIRA *et al.*, 2018).

Logo abaixo está disposto o fluxograma 1 com propostas de tratamento para RD.

Figura 5: Fluxograma de propostas de tratamento da RD.



FONTE: Extraído de Rigo *et al.*, 2020.

As recomendações mais recentes da ADA (2023) acerca do tratamento da RD são:

- Encaminhar prontamente pacientes com qualquer nível de edema macular, RD não proliferativa moderada ou grave ou qualquer RD proliferativa para um oftalmologista experiente no tratamento dessas complicações.
- A fotocoagulação a laser panretiniana é indicada para reduzir o risco de perda de visão em pacientes com RD proliferativa de alto risco e, em alguns casos, de RD não proliferativa grave.
- As injeções anti-VEGF são uma alternativa à fotocoagulação a laser panretiniana tradicional para alguns pacientes com RDP e também são indicadas para reduzir o risco de perda de visão nesses indivíduos.
- As injeções intravítreas anti-VEGF são indicadas para edema macular diabético com envolvimento do centro da fóvea e que pode ameaçar a acuidade visual.
- A presença de retinopatia não é uma contra-indicação à terapia com aspirina para cardioproteção, pois a aspirina não aumenta o risco de hemorragia retiniana.

Em 2021, a CONITEC elaborou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retinopatia Diabética, onde estabelece critérios para terapia com anti-VEGF. No

quadro 3 estão descritas as recomendações de tratamento conforme a gravidade clínica da RD.

Quadro 3: Recomendações de tratamento conforme a gravidade clínica da RD de acordo com o PCDT da Retinopatia Diabética.

| GRAVIDADE CLÍNICA DA RD | RECOMENDAÇÃO |
|---|--|
| <p>Diabetes sem RD ou com RD até grau moderado e sem EMD</p> | <p>Após primeiro exame: -Adequação do controle glicêmico com manutenção da HbA1c < 7%, - Acompanhamento a cada 12 meses ou de acordo com critérios clínicos.</p> |
| <p>RDNP grave e muito grave sem EMD RDP sem características de alto risco sem EMD**</p> | <p>• Panfotocoagulação a laser (PFC):</p> <p>Indicado nos seguintes casos: (1) RDP de alto risco, (2) RDNP grave ou muito grave em que há dificuldade no acesso ao sistema de saúde para manter o acompanhamento recomendado a cada 4 meses, (3) gravidez, (4) situações clínicas especiais, como cirurgia de catarata iminente</p> <p>• Tratamento medicamentoso com anti-VEGF</p> <p>NÃO RECOMENDA o uso associado à PFC</p> |
| <p>Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP) de alto risco** sem EMD</p> | <p>• Fotocoagulação</p> <p>Deve ser usada no início do tratamento, o mais breve possível após o diagnóstico.</p> |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ● Tratamento medicamentoso com anti-VEGF <p>NÃO RECOMENDA o emprego de antiangiogênicos, bem como o uso associado da PFC com agentes anti-VEGF, devido às incertezas das pesquisas disponíveis</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tratamento medicamentoso com corticosteróides <p>NÃO RECOMENDA o uso associado de fotocoagulação panretinal com corticosteróides peri ou intra-ocular</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tratamento cirúrgico <p>Recomenda o tratamento com vitrectomia nas seguintes situações:</p> <p>(1) casos de hemorragia vítrea que não clareia espontaneamente ou que impede a realização de fotocoagulação panretinal, (2) casos de descolamento tracional de retina (DTR) que ameace comprometer/compromete a mácula, (3) casos de descolamento de retina misto (DRTR) e (4) casos de hemorragia vítrea associada com <i>rubeosis iridis</i></p> |
| <p>EMD com qualquer grau de retinopatia diabética</p> | <ul style="list-style-type: none"> ● Fotocoagulação <p>É recomendado pelo Ministério da Saúde, além de ser amplamente usado na prática médica, visando estabilizar a progressão da doença e reduzir a piora da acuidade visual</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tratamento medicamentoso |

| | |
|--|---|
| | <p>O tratamento farmacológico nesse caso não é recomendado devido à falta de evidências científicas</p> |
| Edema que envolve o centro da fóvea | <ul style="list-style-type: none">● Fotocoagulação <p>Apesar de a fotocoagulação ser inferior ao tratamento farmacológico nos casos de edema macular com envolvimento da fóvea, seu uso ainda é frequente na prática clínica devido ao seu benefício na redução da perda visual e ao menor número de aplicações e menor necessidade de visitas de acompanhamento médico.</p> <ul style="list-style-type: none">● Tratamento medicamentoso com anti-VEGF <p>O uso do aflibercepte ou do ranibizumabe é indicado como primeira opção de tratamento de pacientes com EMD.</p> <p>O tratamento com anti-VEGF intravítreo no EMD que acomete o centro da mácula é superior ao laser, possibilitando ganho de acuidade visual.</p> <ul style="list-style-type: none">● Tratamento medicamentoso com corticosteróides <p>No Brasil, o Ministério da Saúde não recomenda o uso de corticosteróide intravítreo para o tratamento do EMD e seu uso é restrito apenas para os casos de edema macular refratário ao tratamento com antiangiogênico</p> <ul style="list-style-type: none">● Tratamento cirúrgico |

| | |
|--|---|
| | <p>- EMD envolvendo o Centro da Fóvea com tração vítreo-macular: RECOMENDA a vitrectomia via pars plana (VVPP), principalmente após falha com tratamento farmacológico, embora não seja possível recomendar o momento específico para o início do tratamento</p> <p>- EMD envolvendo o Centro da Fóvea sem tração vítreo-macular: tratamento com VVPP NÃO É RECOMENDADO</p> |
|--|---|

HbA1c: hemoglobina glicada

** RDP de alto risco é definida na presença de neovascularização de disco (NVD) maior ou igual à fotografia padrão 10A, NVD menor associada a hemorragia vítrea ou pré-retiniana ou neovascularização fora do disco com pelo menos meia área de disco associada a hemorragia vítrea ou pré-retiniana.

FONTE: CONITEC, 2021.

1.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O principal diagnóstico diferencial da RD é a retinopatia hipertensiva (RH). Embora os cruzamentos arteriovenosos patológicos façam parte apenas da fisiopatologia da RH, diabetes e hipertensão são condições comumente associadas, tornando imprescindível sempre correlacionar os achados fundoscópicos mais exuberantes na RDNP do que na hipertensiva (hemorragia, exsudatos duros e algodonosos) juntamente com a história e exame clínico (CSOSY *et al.*, 2017).

Ademais, outros diagnósticos diferenciais seriam: retinopatia por oclusões venosas (atestado por meio de exame de retina após dilatação de pupila, angiografia com fluoresceína, pressão intraocular, resposta reflexa da pupila, tomografia de coerência óptica, exame da lâmpada de fenda, campo visual e acuidade visual), síndrome ocular isquêmica (diagnosticada por meio de velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa, hemograma completo e, se a perda da visão for progressiva, imagens por tomografia computadorizada ou ressonância magnética) e retinopatia por irradiação (CSOSY *et al.*, 2017).

1.5 PERSPECTIVAS PARA RASTREAMENTO E TRATAMENTO DA RD

1.5.1 Novos métodos para captação de imagem do fundo de olho

Com o avanço da tecnologia, novos métodos de captura de imagem visando a obtenção de imagens mais detalhadas para o diagnóstico da RD estão em desenvolvimento. Neste cenário, a oftalmoscopia confocal de varredura é um método de formação e análise topográfica tridimensional, permitindo a obtenção de imagens de campo ultra-largo (*Ultra-Widefield*) com melhora da qualidade e do campo de visão, sem a necessidade de dilatação pupilar (VUJOSEVIC *et al*, 2020).

Silva *et al.* (2016), demonstrou que a obtenção de imagens de campo ultra-largo não midriática, em comparação com as imagens de múltiplos campos não midriática, foi capaz de reduzir significativamente (81% por olho e 90% por paciente) a taxa de imagens não classificáveis e duplicar a taxa de identificação de retinopatia diabética e de retinopatia com indicação de encaminhamento, demonstrando, dessa forma, benefícios potenciais na utilização das imagens de campo ultra-largo para rastreamento da RD.

Outras tecnologias vêm sendo avaliadas com o potencial de melhorar futuramente o rastreamento da retinopatia diabética em larga escala. Como exemplo, temos a tomografia de coerência óptica (TCO) utilizada, principalmente, na avaliação do edema macular diabético, além de fornecer outras informações sobre a característica ocular, como a presença de manchas intrarretinianas e adesão vítreo-retiniana (CICINELLI *et al*, 2019).

A angiotomografia de coerência óptica (Angio OCT) permite a visualização e avaliação das camadas vasculares da retina e da coróide de maneira não invasiva e tridimensional, podendo permitir a detecção de áreas de não perfusão macular e de alterações patológicas decorrentes da retinopatia diabética, como anormalidades capilares (como microaneurismas e neovascularização retinal) de uma forma mais rápida e segura (GOH *et al.*, 2016; CICINELLI *et al.*, 2019).

1.5.2 Sistemas automatizados de avaliação e de detecção de retinopatia

Em decorrência da necessidade de avaliação manual por especialistas nos programas de triagem, vários *softwares* baseados em inteligência artificial vêm

sendo desenvolvidos e estudados visando a detecção automática das lesões decorrentes da retinopatia diabética nas fotografias de fundo de olho.

A inteligência artificial (IA) pode ser definida como um ramo da ciência da computação que visa criar sistemas ou métodos semelhantes a função cognitiva da mente humana e, assim, avaliar e julgar possibilidades de diferentes resultados, de maneira similar a um médico ideal (PADHY *et al.*, 2019; BELLEMO *et al.*, 2019).

A triagem médica por IA e o diagnóstico com base em imagens estão em evolução atualmente com a aplicação desta tecnologia sendo focada, principalmente, em doenças com alta incidência oftalmológica, como a retinopatia diabética (PADHY *et al.*, 2019). Em decorrência do aumento alarmante de pessoas diagnosticadas com DM e da escassez de especialistas retinianos e oftalmologistas treinados, uma análise da IA baseada em imagens de fundoscopia diminuiria a carga dos sistemas de saúde na triagem de RD, aumentando a capacidade dos serviços de rastreamento e ofereceria um sistema quase ideal para a sua gestão; além de evitar atrasos no encaminhamento de pacientes para profissionais especializados, melhorando a capacidade de vida e permitindo uma intervenção precoce (PADHY *et al.*, 2019; GUNASEKERAN *et al.*, 2020; ELLAHHAM, 2020).

Em locais com falta de um médico especialista, o rastreamento pode ser feito por meio de programas de teleoftalmologia com o envio de imagens coloridas do fundo do olho, entretanto, tais programas ainda apresentam diversos obstáculos de logística e custo. Tais problemas criaram interesse em diversos pesquisadores para o uso de sistemas baseados em IA automatizados para avaliação de imagens, pois tais sistemas, em tempo real, decidiriam se um paciente precisa de encaminhamento ao especialista (PADHY *et al.*, 2019).

Em 2018, a *Food and Drug Administration* dos EUA aprovou o primeiro dispositivo para comercialização, o IDx-DR, um programa de *software* que usa um algoritmo de IA para analisar imagens digitais da retina sem a necessidade de um médico para interpretar a imagem ou os resultados (FDA, 2018).

Em um ensaio clínico para avaliação de imagens retinianas de 900 indivíduos com diabetes e sem histórico de retinopatia em clínicas de atenção primária, a sensibilidade e especificidade do IDx-DR para detectar retinopatia diabética leve e edema macular diabético foi de, respectivamente, 87,2% e 90,4%, tornando-se, assim, o primeiro sistema IA de diagnóstico autônomo autorizado pela

FDA no campo da medicina para a detecção de RD e EMD (ABRÀMOFF *et al.*, 2018).

Atualmente, diversas pesquisas vêm sendo realizadas no âmbito da IA, com o desenvolvimentos de diferentes *softwares* para programas de triagem de RD em diferentes partes do mundo, objetivando a identificação precoce da retinopatia e o aumento e melhoria da capacidade dos serviços de triagem (BELLEMO *et al.*, 2019; GUNASEKERAN *et al.*, 2020; PADHY *et al.*, 2019).

1.5.3 Novos tratamentos

Atualmente novas estratégias de tratamento para doenças oculares, incluindo a retinopatia diabética, estão sendo estudadas.

Na retinopatia, a hipóxia vascular crônica devido à isquemia é regulada por uma proteína chamada HIF-1 α , responsável por desencadear uma série de respostas que incluem o aumento da produção de VEGF, culminando na formação anormal de novos vasos com o objetivo de restabelecer os níveis de oxigênio retinianos. As terapias atuais para doenças isquêmicas da retina têm como alvo o VEGF circulante, mas não modulam a atividade dos fatores de transcrição que controlam sua produção. Estudos de USUI-OUCHI *et al* (2020) por meio injeções intravítreas de fragmentos de peptídeo CITED2 em camundongos, demonstrou que essa proteína age em uma alça de feedback negativo, funcionando, dessa forma, como um regulador negativo do HIF-1 α , diminuindo, conseqüentemente, a exacerbação e duração da cascata de resposta à hipóxia, reduzindo significativamente tanto a neovascularização quanto a vaso-obliteração, além de promover a revascularização da retina danificada (USUI-OUCHI *et al*, 2020).

Além disso, a combinação do peptídeo CITED2 com o aflibercept VEGF-Trap causa supressão potente da neovascularização e promove a revascularização da retina isquêmica, um resultado não observado para agentes anti-VEGF isoladamente, sugerindo que o direcionamento duplo dos fatores de transcrição HIF e VEGF pode ser vantajoso. Dessa forma, esses dados indicam que o CITED2 pode, futuramente, ser usado como agente terapêutico no tratamento de doenças oculares com possível risco de cegueira.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Criar um protocolo clínico de rastreio da Retinopatia Diabética voltado para profissionais da saúde generalistas e especialistas que prestam assistência a pacientes portadores de DM tanto na atenção primária quanto na terciária.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão rápida da literatura sobre atualização em classificação e rastreio da retinopatia diabética
- Descrever a partir de quadros, textos explicativos e ilustrativos as orientações sobre rastreio e tratamento da retinopatia para o paciente portador de DM.
- Elaborar um fluxograma original com orientações para rastreio e seguimento da retinopatia diabética para **adultos** portadores de DM
- Elaborar um fluxograma original com orientações para rastreio e seguimento da retinopatia diabética para **crianças e adolescentes** portadores de DM
- Elaborar um fluxograma original com orientações para rastreio e seguimento da retinopatia diabética durante a **gestação**

3 JUSTIFICATIVA

O DM é uma doença crônica não transmissível caracterizada pelos elevados níveis de glicose plasmática decorrente ou da produção insuficiente de insulina pelo pâncreas ou da resistência da ação da insulina nos tecidos corporais (SBD, 2019). Tem evolução progressiva e, nas últimas décadas, vem se tornando um importante problema de saúde pública mundialmente.

A Retinopatia Diabética (RD) é a principal causa de comprometimento visual em portadores de DM, em especial, a perda visual irreversível (SILVEIRA *et al.*, 2018). No ano de 2020, em pacientes acima de 50 anos foi a quinta causa de cegueira evitável e de deficiência visual moderada a grave. Em pessoas com idade entre 20 e 79 anos e com diabetes, a prevalência geral para qualquer RD foi de 34,6%. Além disso, verificou-se maior prevalência em pessoas portadoras de DM1 (77,3%) em comparação ao DM2 (25,2%). Ao comparar raças, a prevalência foi maior entre os afro-americanos e menor entre os asiáticos (FUNG *et al.*, 2022).

O desenvolvimento da RD está diretamente relacionado ao tempo de diabetes e hipertensão. O aumento da hemoglobina glicada está significativamente associado à progressão da RD, sendo necessário controle rigoroso da glicemia. Sendo assim, a correção de picos glicêmicos é fator protetor para a prevenção da RD. Além da diabetes, são considerados fatores de risco modificáveis para a prevenção da RD: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, tabagismo, nefropatia e maior índice de massa corporal (WANG; LO, 2018).

Um grande problema que envolve pacientes portadores de DM é que eles não fazem exames oftalmológicos preventivos com a periodicidade recomendada, desconhecendo assim, as implicações da doença e a magnitude da sua prevenção.

Diante deste contexto e da importância da detecção precoce da RD, há necessidade de inovar com um modelo de medidas de intervenções práticas e de baixo custo que possam impactar significativamente na redução das consequências negativas dessas patologias. Assim, o presente estudo se justifica nas lacunas atuais referente a materiais didáticos acessíveis aos profissionais de saúde, de forma que sua implementação enquanto protocolo de rastreio da RD, venha a contribuir para o enfrentamento da doença e proporcionará maior comodidade aos profissionais.

4 APLICABILIDADE CLÍNICA

Embora exista uma vasta literatura disponível sobre Retinopatia Diabética, diante da importância da doença, seu impacto na qualidade de vida, a falta da realização de exames oftalmológicos preventivos ou a sua não realização na periodicidade recomendada, há necessidade de um instrumento que facilite o rastreamento da RD.

Em razão disso, a proposta deste protocolo foi elaborar uma ferramenta de fácil entendimento, organizado de forma sistemática e didática, com as referências atualizadas, visando facilitar o atendimento clínico do rastreamento e seguimento da RD voltado para profissionais não oftalmologistas em diferentes níveis de atenção à saúde, principalmente na Atenção Primária à Saúde, que é o nível de atenção à saúde que desenvolve prioritariamente as ações de prevenção e controle do DM.

5 MÉTODOS

5.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo obedece aos preceitos éticos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto, sob o CAAE de número 39536920.5.0000.0017 e, posteriormente, foi submetido ao edital CNPq/MS/SAPS/DEPROS nº 27/2020 - “PESQUISA EM DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS” (BRASIL, 2020a) sendo aprovado por mérito, sob o título “Criação e Validação de Protocolos de Intervenções Associadas para Controle do Diabetes Mellitus na Atenção Primária à Saúde” (Anexo A) (BRASIL, 2020a).

O referido projeto se propõe a elaborar e implementar vários protocolos para propiciar o melhor controle do diabetes mellitus e de suas complicações, cada um deles abrangendo um tema específico. Como parte desse projeto o presente trabalho é a seção responsável que propõe-se a facilitar o acesso à informação de forma mais rápida e eficiente aos profissionais de saúde a respeito do rastreamento da retinopatia diabética.

5.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Inicialmente, foi realizada uma revisão da literatura com um levantamento bibliográfico nas principais bases de dados PubMed, SciELO (*Scientific Library Online*) e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), a respeito das recomendações que norteiam o rastreamento da retinopatia diabética. Foram utilizados os termos “*retinopatia diabética*”, “*diabetes mellitus*”, “*rastreamento*” e “*tratamento*”, por meio dos operadores booleanos “AND”, “OR” e “AND NOT” para combinação dos descritores e termos utilizados para rastreamento das publicações.

Na área de filtros, foram selecionados os idiomas “*English*” e “*Portuguese*” e os tipos de estudos “*clinical study*”, “*clinical trial*”, “*meta-analysis*”, “*multicenter study*”, “*observational study*”, “*randomized controlled trial*”, “*review*” e “*systematic review*”.

Para a análise dos dados foi utilizada a técnica de análise de conteúdo proposta por Bardin (2011). Inicialmente foi realizada a leitura do título, em seguida a

leitura criteriosa do resumo a fim de identificar similaridade com os critérios, após essa primeira seleção, foi feita a leitura e análise dos artigos na íntegra. Após o período de análise e refinamento, foram selecionados os artigos que compõem a amostra final.

Por fim, as evidências identificadas foram reunidas, organizadas e sintetizadas conforme as categorias definidas neste estudo, assim como as conclusões e análise crítica-reflexiva do pesquisador mediante os achados da pesquisa.

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

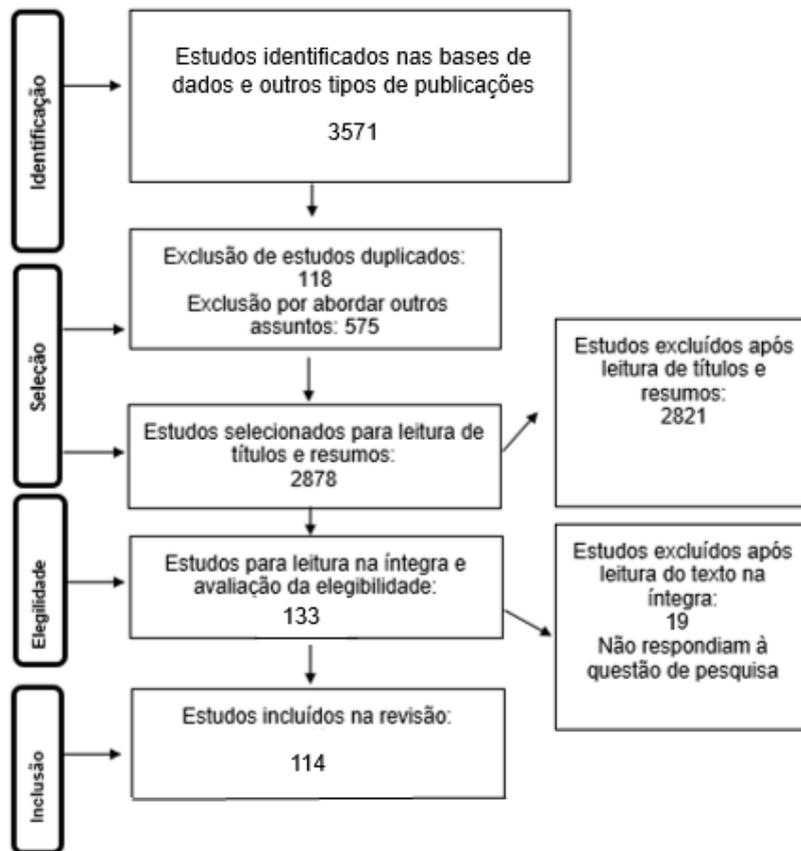
Os critérios de inclusão consistem em: estudos observacionais, estudos descritivos, revisões de literatura, *rapid reviews* e revisões sistemáticas. E entre os critérios de exclusão: estudos repetidos, relatos de caso, carta ao editor, comentários e estudos não disponíveis em inglês e português.

5.4 OUTRAS PUBLICAÇÕES

Além da realização da *rapid review*, também foram incluídos como referências os posicionamentos e as declarações mais recentes das principais diretrizes do diabetes: a Sociedade Brasileira de Diabetes, Associação Americana do Diabetes, Federação Internacional de Diabetes, Instituto Nacional do Olho, Conselho Internacional de Oftalmologia, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde; sendo realizado as buscas em sites pertinentes. Da mesma maneira foram utilizados quatro livros de clínica como referencia.

A figura 6 descreve a estratégia de busca realizada neste trabalho.

Figura 6: Fluxograma de seleção dos artigos.



Fonte: Autoria própria.

5.5 GERAÇÃO DO PROTOCOLO CLÍNICO

Para a criação do protocolo clínico foram elaborados quadros, imagens, fluxogramas e textos explicativos construídos com linguagem objetiva e de fácil compreensão como ferramentas didáticas a fim de auxiliar na rotina ambulatorial de profissionais de saúde que atuam no manejo dos pacientes portadores de DM assistidos em todos os níveis de atenção da rede nacional de saúde pública.

Os elementos gráficos do protocolo foram construídos com auxílio do *software* Microsoft Power Point 365®, enquanto as textos e quadros foram elaborados com auxílio do *software* Microsoft Word 365®.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como resultados da presente pesquisa, elaborou-se uma tecnologia educacional intitulada “PROTOCOLO CLÍNICO DE RASTREIO DA RETINOPATIA DIABÉTICA” (Apêndice A), contendo 3 fluxogramas, 5 quadros, 1 figura e texto informativo de fácil compreensão a fim de auxiliar os profissionais de saúde, principalmente, os da atenção primária no manejo da RD para pacientes com DM. O protocolo foi produzido com base em uma extensa revisão da literatura, sendo o texto organizado em sete seções que refletem a experiência dos autores e as informações mais importantes sobre o tema.

Optou-se por elaborar uma “INTRODUÇÃO” com um breve texto discorrendo sobre o conceito da RD e a importância da capacitação dos profissionais de saúde para prevenção do surgimento e progressão da RD embasado nas sociedades brasileira e americana de diabetes.

No capítulo sobre "CLASSIFICAÇÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA" foram descritas as alterações presentes em cada tipo de RD e no EMD, sendo criado um quadro adaptado com a classificação dos tipos de RD (Quadro 1).

Quadro 1: Classificação da retinopatia diabética.

| Classificação da Retinopatia Diabética | Achados Retinianos |
|---|--|
| Ausência de retinopatia | Sem alterações |
| Retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) leve | Somente microaneurismas |
| RDNP moderada | Microaneurismas e outras alterações que não caracterizem retinopatia grave |
| RDNP grave | Qualquer uma das três alterações: <ul style="list-style-type: none"> ● Hemorragias nos 4 quadrantes; ● Dilatações venosas em ≥ 2 quadrantes; ● Alterações vasculares intrarretinianas em pelo menos um quadrante; |
| RDNP muito grave | Presença de duas das três alterações do quadro de retinopatia diabética não |

| | |
|---|---|
| | proliferativa grave |
| Retinopatia diabética proliferativa (RDP) | Presença de neovascularização: no disco óptico ou na retina; hemorragia vítrea. |

FONTE: Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022 e *International Council of Ophthalmology*, 2018.

Em seguida, vem o capítulo “FATORES DE RISCO PARA RETINOPATIA DIABÉTICA”, em que são apresentados os principais como: qualidade do controle glicêmico, duração do diabetes, história familiar de diabetes, hipertensão, puberdade, gestação, dislipidemia e o tabagismo. Para tornar mais simples a leitura e priorizar a objetividade no manejo do paciente com RD, estes fatores de risco foram divididos em fatores de risco modificáveis e não modificáveis, e foram resumidos em um quadro adaptado (Quadro 2).

Quadro 2: Fatores relacionados ao desenvolvimento e/ou progressão da retinopatia diabética.

| Fatores de Risco Modificáveis | Fatores de Risco Não Modificáveis |
|--|--|
| Má qualidade do controle glicêmico/variabilidade glicêmica | Tempo de duração do diabetes |
| Hipertensão arterial sistêmica | História familiar de diabetes |
| Dislipidemia | Nefropatia diabética |
| Tabagismo | Gestação |
| Obesidade | Puberdade |
| Melhora muito rápida do controle glicêmico em pacientes cronicamente mal controlados | Idade |

FONTE: Adaptado da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019.

Em seguida, o próximo capítulo do protocolo é o que aborda brevemente os principais “SINAIS E SINTOMAS” da RD, sendo utilizado duas bases científicas.

O capítulo “AVALIAÇÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA” trata da importância da triagem e rastreio da RD e como e quando deve ser realizada esta avaliação, ressaltando quais possíveis métodos diagnósticos podem ser utilizados. Devido a dificuldade de acesso a mais recursos, estrutura física adequada e sabendo que a utilização de todos os instrumentos de avaliação requer treinamento e competência por parte dos avaliadores, percebeu-se que acrescentar o exame de acuidade visual e a avaliação da retina sugeridos pelo ICO (2018) no protocolo não se encaixaria na realidade, principalmente, da atenção primária. Em razão disto, optou-se em seguir as orientações da ADA (2023) de encaminhar o paciente portador de diabetes diretamente ao oftalmologista para triagem, acompanhamento e tratamento da RD. Foi acrescentada uma imagem do exame de retinografia como ilustração, este aparelho da imagem (figura 1) pertence ao Programa de Pós Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes (PPGDiabetes) da Universidade Federal do Pará.

Figura 1: Imagem do exame de retinografia digital sob midríase.



Fonte: Universidade Federal do Pará/ Programa de Pós Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes - PPGDiabetes

É sabido que a RD pode ser uma doença assintomática sendo importante o rastreio e seguimento para prevenir o desenvolvimento e progressão da mesma, por isso foi criado um capítulo intitulado “RASTREIO E SEGUIMENTO DA RD” para discorrer sobre esse assunto. É essencial que o portador de diabetes tenha um acompanhamento com avaliações oculares na periodicidade recomendada, para isso foram adaptados dois quadros de instrução seguindo as diretrizes da sociedade americana e brasileira de diabetes: um com o cronograma para exames oftalmológicos iniciais (quadro 3) e outro para seguimento de acordo com o tipo de diabetes e a classificação da retinopatia (quadro 4).

Quadro 3: Cronograma para exames oftalmológicos iniciais

| Exame Oftalmológico | Diabetes tipo 1 (DM1) | Diabetes tipo 2 (DM2) | Gestantes com DM 1 ou DM 2 pré-existente | Diabetes Gestacional (DMG) |
|----------------------|--|---|--|---|
| Exame inicial | <p><u>Crianças e adolescentes</u>: iniciar a partir de 11 anos de idade ou início da puberdade, o que ocorrer primeiro ou com pelo menos 3 a 5 anos de DM1.</p> <p><u>Adultos</u>: iniciar após 5 anos de diagnóstico do DM.</p> | Iniciar no momento do diagnóstico de DM2. | Devem realizar exames iniciais antes da concepção, ou no 1º trimestre, sendo orientadas sobre o risco de desenvolvimento e progressão da RD. | Não requerem exames oftalmológicos durante a gravidez, pois não parecem ter riscos para desenvolver RD. |

FONTE: Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) e *American Diabetes Association* (2022).

Quadro 4: Cronograma de seguimento da RD de acordo com tipo de DM e/ou classificação da retinopatia e presença de edema macular diabético.

| Classificação | Frequência |
|------------------------|------------|
| Ausencia de RD ou RDNP | Anual |

| | |
|----------------------------------|---|
| leve | |
| RDNP moderada ou grave | Maior frequência de revisões dentro de um ano |
| DM preexistente em gestante | A cada trimestre da gestação e durante o primeiro ano pós-parto |
| Edema Macular, RDNP grave ou RDP | Encaminhar a um oftalmologista com experiência no manejo de RD |

FONTE: Adaptado da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) e *American Diabetes Association* (2022)

Percebeu-se a necessidade de criar um capítulo específico para descrever como deve ser feito o “MANEJO DO PACIENTE COM RD” nas diferentes faixas etárias e situações especiais. Neste item, foi reforçado a questão do controle dos fatores de risco, e por isso foi adaptado um quadro (quadro 2) com metas a serem almejadas de alguns fatores de risco modificáveis essenciais para minimizar a progressão e desenvolvimento da doença.

Quadro 5: Metas dos fatores de risco modificáveis implicados na redução dos riscos de desenvolvimento e progressão da retinopatia diabética.

| FATORES DE RISCO MODIFICÁVEIS | NÍVEL ALVO |
|---------------------------------|------------------------|
| CONTROLE GLICÊMICO | |
| Glicemia de jejum | 80 a 130 mg/dL |
| Glicemia pós-prandial | < 180 mg/dL |
| HbA1c | < 7% |
| LIPÍDEOS | |
| Triglicerídeos | < 150 mg/dL |
| Colesterol LDL | < 130 mg/dL |
| Colesterol HDL | > 40 mg/dL |
| ÍNDICE DE MASSA CORPORAL | < 25 kg/m ² |

| | |
|------------------|--|
| PRESSÃO ARTERIAL | <p>Indivíduos com hipertensão e diabetes: < 140/90 mmHg</p> <p>Indivíduos com hipertensão e diabetes e com risco cardiovascular: <130/80 mmHg (se puder ser atingida com segurança)</p> <p>Gestantes com diabetes e hipertensão: 110-135/85 mmHg</p> |
|------------------|--|

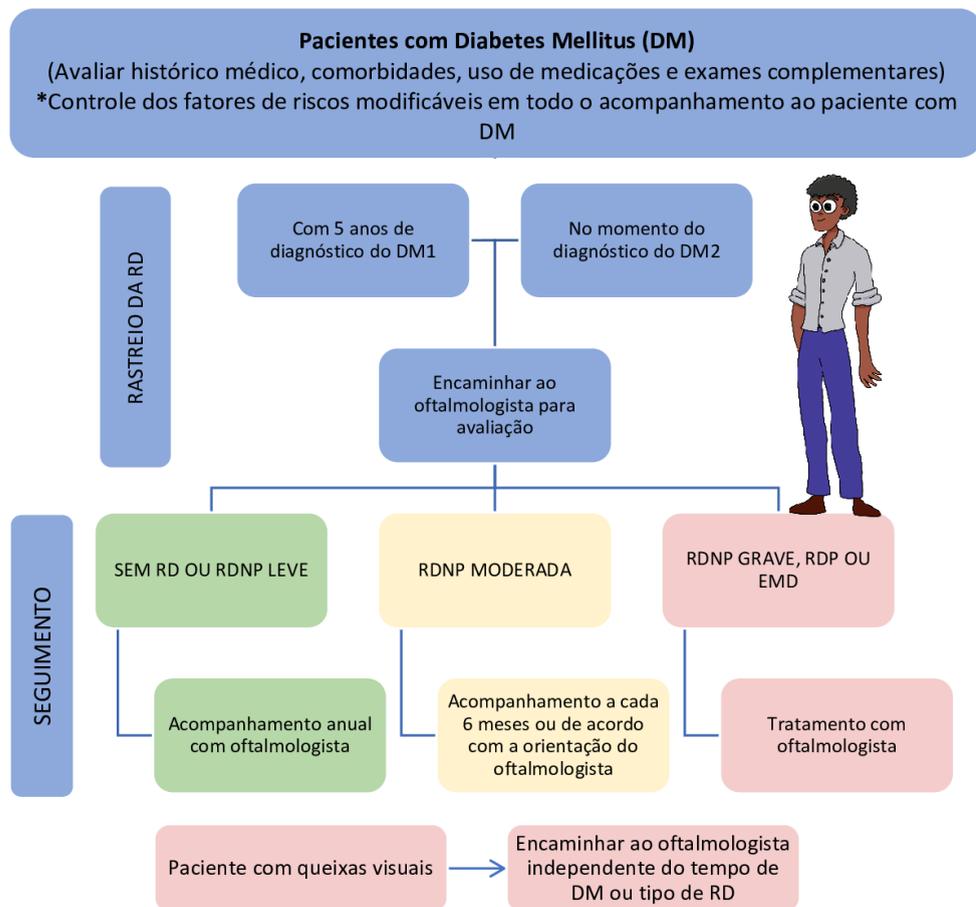
FONTE: Adaptado de *American Diabetes Association*, 2022 e Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2017.

Em seguida, foram criados subcapítulos com manejos diferenciados para públicos específicos: adulto, criança e adolescente e gestante; já que cada um tem particularidades na triagem e acompanhamento da RD. Para cada público foi criado um fluxograma com sugestões de como e quando realizar o rastreio e seguimento da doença de acordo com a classificação da DM, os fatores de risco e o tipo de RD, tendo como principais referências as Sociedades Brasileira e Americana de Diabetes e o PCDT. Os fluxogramas foram a ferramenta de escolha para tentar facilitar o entendimento e proporcionar um instrumento prático no manejo da RD pelos profissionais de saúde que acompanham portadores de diabetes.

Existem diferenças significativas na epidemiologia, fisiopatologia, desenvolvimento e resposta à terapia entre o diabetes pediátrico e o diabetes adulto. A puberdade é considerada um fator de risco significativo para o desenvolvimento e a progressão da retinopatia diabética. Adolescentes com diabetes enfrentam um risco maior de desenvolver estágios graves de retinopatia, que podem levar à perda da visão, em comparação com adultos com diabetes. Além disso, a progressão da retinopatia pode ocorrer rapidamente em indivíduos com controle glicêmico inadequado, tornando a adolescência um período crucial para a detecção precoce de sinais de retinopatia diabética e fatores de risco modificáveis. Por fim, é importante notar que, mesmo considerando a duração do diabetes, a idade e a puberdade são fatores que aumentam o risco de desenvolver retinopatia. (WYOCKA-MINCEWICZ, 2021; IASPAD, 2018).

Assim, o manejo do público infantojuvenil deve ser diferenciado do adulto, sendo criado o fluxograma 1 para os adultos portadores de DM e o fluxograma 2 para crianças e adolescentes.

Fluxograma 1: Fluxograma de rastreamento e seguimento da RD para adultos com DM.

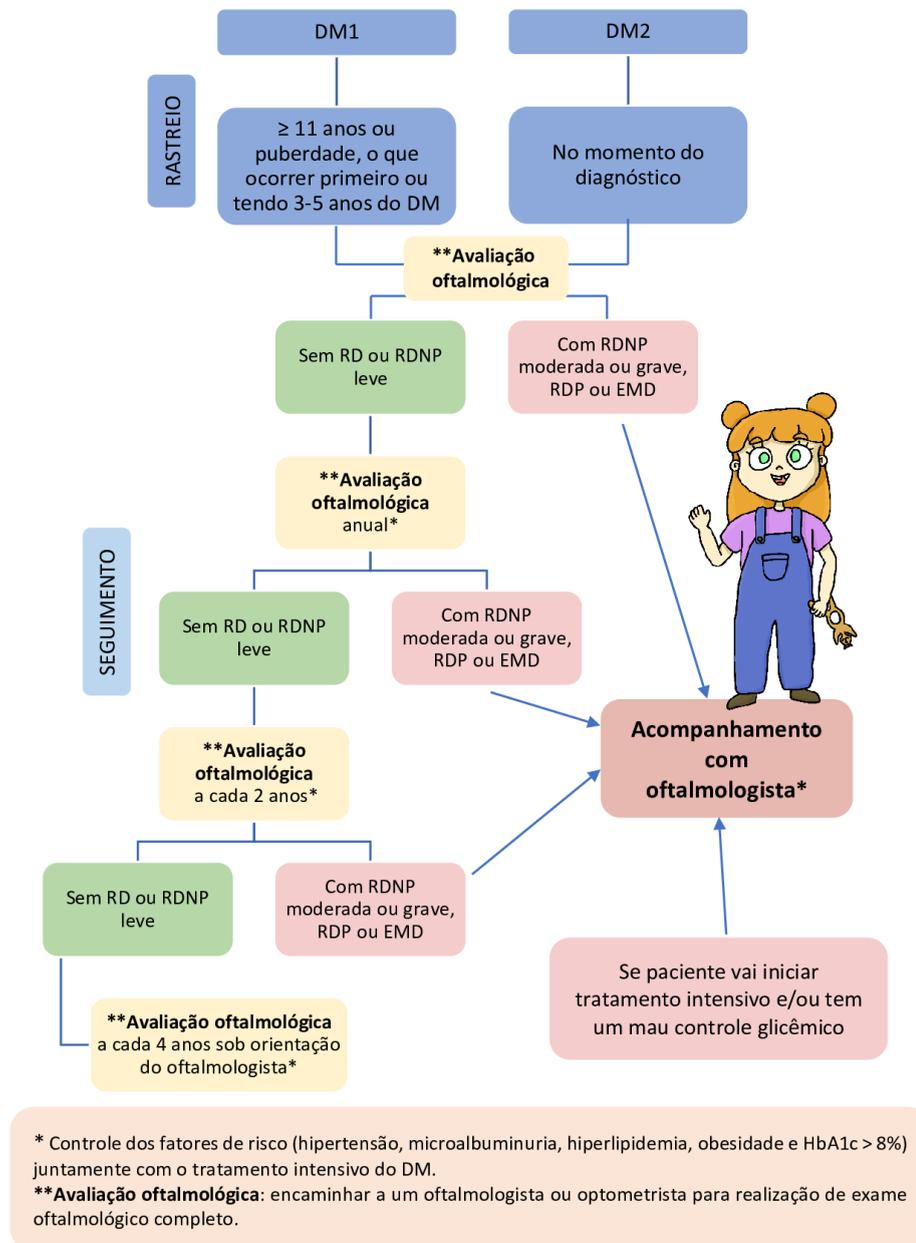


| *FATORES DE RISCO MODIFICÁVEIS | NÍVEL ALVO |
|---------------------------------|--|
| CONTROLE GLICÊMICO | |
| Glicemia de jejum | 80 a 130 mg/dL (4,4 - 7,2 mmol/L) |
| Glicemia pós-prandial | < 180 mg/dL (10,0 mmol/L) |
| HbA1c | < 7% (53mmol/mol) |
| LIPÍDIOS | |
| Triglicerídeos | < 150 mg/dL |
| Colesterol LDL | < 130 mg/dL |
| Colesterol HDL | > 40 mg/dL |
| ÍNDICE DE MASSA CORPORAL | < 25 kg/m ² |
| PRESSÃO ARTERIAL | - Indivíduos com hipertensão e diabetes: < 140/90mmHg - Indivíduos com hipertensão, diabetes e com risco cardiovascular: < 130/80mmHg (se puder ser atingida com segurança) |

RD= Retinopatia Diabética; RDNP= Retinopatia Diabética Não Proliferativa; RDP= Retinopatia Diabética Proliferativa; EMD= Edema Macular Diabético

FONTE: Autoria própria com base na ADA (2022), PCDT (2021), SBD (2022) e DCCT(2017).

Fluxograma 2: Fluxograma de rastreamento e seguimento da RD para crianças e adolescentes com DM.

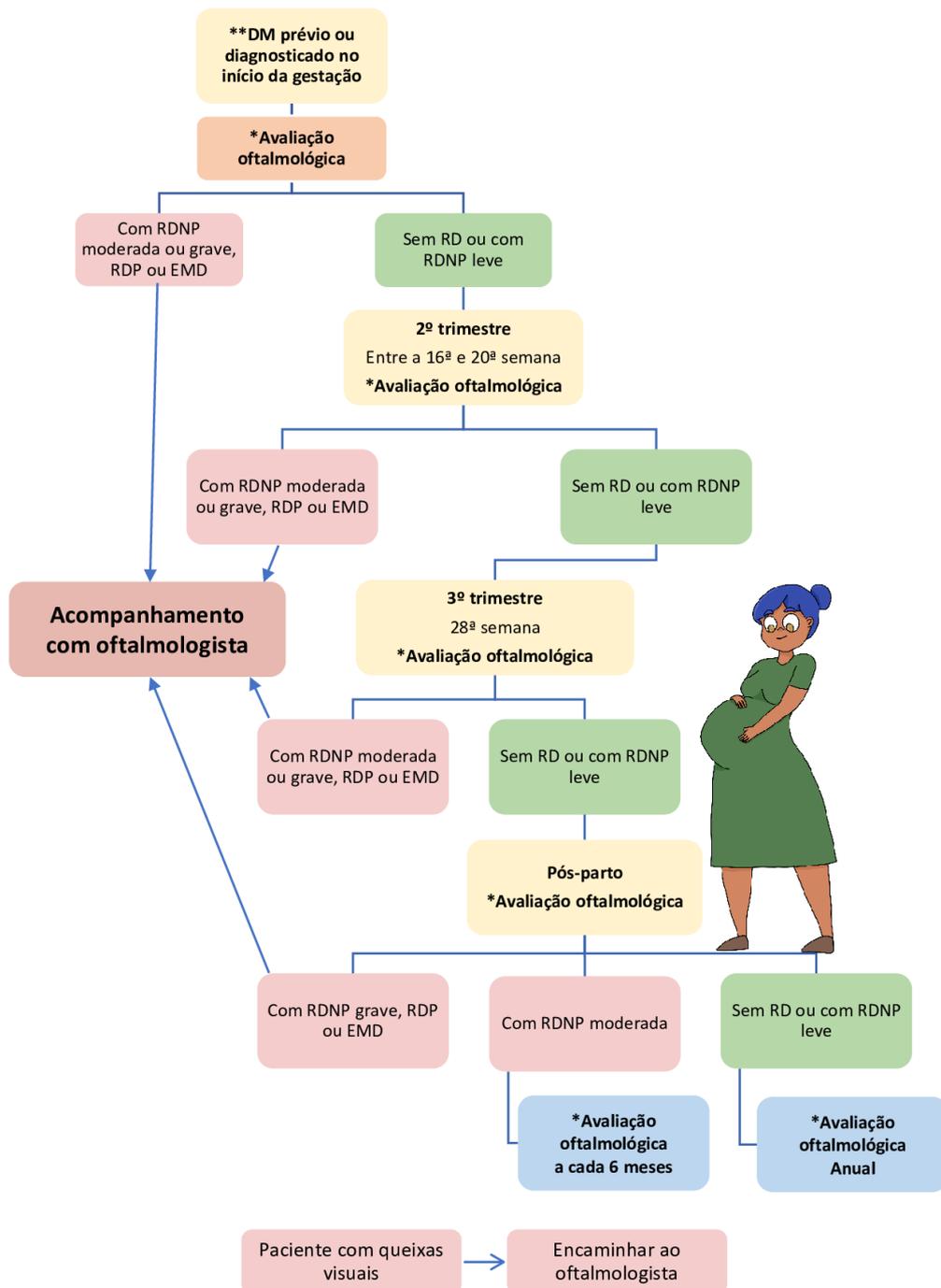


RD= Retinopatia Diabética; RDNP= Retinopatia Diabética Não Proliferativa; RDP= Retinopatia Diabética Proliferativa; EMD= Edema Macular Diabético.

FONTE: Autoria própria com base na ADA (2022), PCDT (2021), SBD (2022), AAO (2019) e ISPAD (2018).

A gravidez é amplamente reconhecida como um fator de risco significativo para o desenvolvimento e progressão da retinopatia diabética. Para evitar essa complicação, é essencial que as mulheres grávidas com diabetes realizem um acompanhamento rigoroso durante a gestação. Com isto, foi elaborado o fluxograma 3 de rastreamento e seguimento da RD em mulheres gestantes com DM.

Fluxograma 3: Fluxograma de rastreio e seguimento da Retinopatia Diabética em Mulheres Gestantes com Diabetes Mellitus prévio ou diagnosticado na gestação.



***Avaliação oftalmológica:** encaminhar a um oftalmologista ou optometrista para realização de exame oftalmológico completo.

****** A *American Diabetes Association* recomenda que todas as mulheres com DM 1 ou 2 que planejam engravidar devem realizar exame oftalmológico antes da concepção ou no primeiro trimestre.

OBS.: Paciente com DMG com queixas visuais encaminhar para avaliação oftalmológica

RD: Retinopatia Diabética; RDNP: Retinopatia Diabética Não Proliferativa; RDP: Retinopatia Diabética Proliferativa; EMD: Edema Macular Diabético

FONTE: Autoria própria com base na ADA (2022), PCDT (2021), SBD (2022).

E no último capítulo foi escrito uma pequena "CONCLUSÃO" falando sobre a perspectiva do protocolo contribuir positivamente na prevenção e orientação quanto aos encaminhamentos ao oftalmologista para serem realizados em tempo oportuno, reduzindo a morbidade associada a RD.

7 CONCLUSÃO

A partir deste estudo elaborou-se um protocolo clínico de rastreio da Retinopatia Diabética voltado para profissionais da saúde generalistas e especialistas que prestam assistência a pacientes portadores de DM tanto na atenção primária quanto na terciária.

Mediante a revisão da literatura, foram identificadas as evidências mais atuais sobre o tema e foram elaborados fluxogramas com orientações para rastreio e seguimento da RD para grupos específicos, como adultos, crianças e adolescentes e gestantes portadores de DM. Assim, espera-se que este instrumento possa contribuir para a difusão do conhecimento sobre o tema e possa orientar/direcionar os profissionais de maneira simples e objetiva em suas ações no rastreio e tratamento da RD.

REFERÊNCIAS

ABRÀMOFF, M. D.; et al. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. **npj Digital Medicine**, v. 1, n. 1, 2018.

ALMEIDA, Jenifer Souza de et al. Efeito da assistência ambulatorial nutricional sobre a qualidade de vida de pacientes com diabetes mellitus tipo 1. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 1, p. 1322-1334, 2022.

ALVES, A.P., et al. Retinopatia em pacientes hipertensos e/ou diabéticos em uma unidade de saúde da família. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, 2014; 73(2): 108-111.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes- 2021. **Diabetes Care**, v. 44, p. S15–S33, 2021a.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2023. **Diabetes Care**, v. 46, p. S203-S215, 2023. doi: 10.2337/dc23-S012

BAHIA, L. R.; et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian Public Health System. **Value in Health**, v. 14, n. 5 SUPPL, p. S137–S140, 2011.

BAHIA, L. R. et al. Economic burden of diabetes in Brazil in 2014. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2019.

BAHRAMI, Bobak et al. Anti-VEGF therapy for diabetic eye diseases. **The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology**, v. 6, n. 6, p. 535-545, 2017.

BARDIN, L. Análise de conteúdo. São Paulo: Edições 70, 2011.

BARHAM, R.; SUN, J. K.; SILVA, P. S. Evidence-Based Treatment of Diabetic Retinopathy. **Seminars in Ophthalmology**, v. 32, n. 1, p. 67–74, 2017.

BELLEMO, V.; et al. Artificial Intelligence Screening for Diabetic Retinopathy: the Real-World Emerging Application. **Current Diabetes Reports**, v. 19, n. 9, 2019.

BOZKURT, Erdinç et al. Correlation of the aqueous humor total antioxidant capacity, total oxidant status, and levels of IL-6 and VEGF with diabetic retinopathy status. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 82, p. 136-140, 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. Aflibercepte para Edema Macular Diabético. Brasília, 2019. Disponível

em:<http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Aflibercepte_EdemaMacularDiabetico.pdf>. Acesso em: Agosto de 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLINICOS E DIRETRIZES TERAPEUTICAS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapeuticas da Retinopatia Diabetica**. Brasília, 2021. Disponível em:<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20211220_portal_retinopatia_diabetica.pdf>. Acesso em: Agosto de 2021.

CARVALHO, E. R. A importância da assistência de enfermagem ao paciente portador de diabetes mellitus: revisão bibliográfica. **Revista Iniciare**, v. 1, n. 1, 2016.

CICINELLI, M.V.; et al. New imaging systems in diabetic retinopathy. **Acta Diabetologica**, v. 56, n. 9, p. 981–994, 2019.

CSOSY, E. et al, J. Diabetic retinopathy: Proteomic approaches to help the differential diagnosis and to understand the underlying molecular mechanisms. **Journal of Proteomics**, v. 150, p. 351–358, 2017.

DANTAS, A. M.; et al. Exame Clínico. In: PORTO, C. C.; PORTO, A. L. **Semiologia Médica**. 8. ed. Guanabara Koogan, 2019.

DE FERRANTI, S. D. et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. **Diabetes Care**. v. 37, p. 2843–2863, 2014. Disponível em: 10.1161/CIR.0000000000000034. Acesso em 15 ago. 2020.

ELLAHHAM, S. Artificial Intelligence: The Future for Diabetes Care. **American Journal of Medicine**, v. 133, n. 8, p. 895–900, 2020.

ELLIS, M. P.; LENT-SCHOCHET, D.; LO, T.; YIU, G. Emerging Concepts in the Treatment of Diabetic Retinopathy. **Current Diabetes Reports**, v. 19, n. 11, p. 3-11, 2019.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **FDA permits marketing of artificial intelligence-based device to detect certain diabetes-related eye problems**. Disponível em:<<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-artificial-intelligence-based-device-detect-certain-diabetes-related-eye>>. Acesso em: 29 de Novembro de 2020.

FRANSEN, S. R.; LEONARD-MARTIN, T. C.; FEUER, W. J.; HILDEBRAND, L. P. Clinical evaluation of patients with diabetic retinopathy. **Ophthalmology**, v. 109, n. 3, p. 595–601, 2002.

FUNG, T. H. et al. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. **Clinical Medicine**, v. 22, n. 2, p. 112–116, mar. 2022.

FRANSEN, S. R.; LEONARD-MARTIN, T. C.; FEUER, W. J.; HILDEBRAND, L. P. Clinical evaluation of patients with diabetic retinopathy. **Ophthalmology**, v. 109, n. 3, p. 595–601, 2002.

GOH, J. K. H.; CHEUNG, C. Y.; SIM, S. S.; TAN, P. C.; TAN, G. S. W.; WONG, T. Y. Retinal Imaging Techniques for Diabetic Retinopathy Screening. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 10, n. 2, p. 282–294, 2016.

GUNASEKERAN, D.; TING, D. S.W.; TAN, G. S.W.; WONG, T. Y. Artificial intelligence for diabetic retinopathy screening, prediction and management. **Current opinion in ophthalmology**, v. 31, n. 5, p. 357–365, 2020.

HEIDELBERG ENGINEERING GMBH. **Angiografia de Campo Ultra-Largo de não contacto** 2014. Disponível em: https://mobile.heidelbergengineering.com/spectralis/uploads/PT/93757-002_UWF-Insert_PT.pdf Acesso em: 09 de fevereiro de 2023.

HENNELLY, M. L. How to detect myopia in the eye clinic. **Community Eye Health**, v. 32, n. 105, p. 15–16, 2019.

HIRAKAWA, T.H., et al. Conhecimento dos pacientes diabéticos usuários do Sistema Único de Saúde acerca da retinopatia diabética. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, 2019; 78 (2): 107-111.

HUTCHINSON, A.; MCINTOSH, A.; PETERS, J.; O'KEEFFE, C.; KHUNTI, K.; BAKER, R.; BOOTH, A. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy - A systematic review. **Diabetic Medicine**, v. 17, n. 7, p. 495–506, 2000.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF diabetes atlas-2019**. Disponível em: <<https://www.diabetesatlas.org>>. Acesso em: 09 de novembro de 2020.

IDF. International Diabetes Federation. **IDF Diabetes Atlas**. 10ed, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>. Acesso em: 09 de novembro de 2022.

INTERNATIONAL COUNCIL OF OPHTHALMOLOGY. Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. **Ophthalmology**, v. 125, n. 10, p. 1608–1622, 2018.

JAMPOL, L. M.; GLASSMAN, A. R.; SUN, J. Evaluation and Care of Patients with Diabetic Retinopathy. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 17, p. 1629–1637, 2020.

KANSKI, Jack J. **Oftalmologia clínica: uma abordagem sistêmica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

KOROT, E.; WOOD, E.; WEINER, A.; SIM, D. A.; TRESE, M. A renaissance of teleophthalmology through artificial intelligence. **Eye (Basingstoke)**, v. 33, n. 6, p. 861–863, 2019.

LECHNER, Judith; O'LEARY, Olivia E.; STITT, Alan W. The pathology associated with diabetic retinopathy. **Vision research**, v. 139, p. 7-14, 2017.

LIN, D. Y.; BLUMENKRANZ, M. S.; BROTHERS, R. J.; GROSVENOR, D. M. The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: A comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. **American Journal of Ophthalmology**, v. 134, n. 2, p. 204–213, 2002.

LU, Lei et al. Current advances in pharmacotherapy and technology for diabetic retinopathy: a systematic review. **Journal of Ophthalmology**, v. 2018, 2018.

MAAHS, D. M. et al. Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D Exchange and German/Austrian DPVregistries. **Diabetologia**. v. 57, p. 1578–1585, 2014. Disponível em: 10.1007/s00125-014- 3272-2. Acesso em 10 ago. 2020.

MALERBI, F. Et al. Manejo da retinopatia diabética. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2022. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/manejo-da-retinopatia-diabetica/#ftoc-cite-este-artigo>> . Acesso em: 23 de junho de 2022.

MALLMANN, F., CANANI, L.H. Intravitreal neurodegenerative and inflammatory mediators in proliferative diabetic retinopathy. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, 2019; 82(4): 275-282.

MARTIN, C. L.; ALBERTS, J. W. Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. **Diabetes Care**. v. 27, p. 31-38, 2014. Disponível em: 10.2337/dc13-2114. Acesso em 17 ago. 2020.

MAKROUM, Mohammed Amine et al. Machine learning and smart devices for diabetes management: **Systematic review. Sensors**, v. 22, n. 5, p. 1843, 2022.

MENDANHA, D.B.A., et al. Fatores de risco e incidência da retinopatia diabética. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, 2016; 75 (6): 443-446.

MENEZES, L.M.; MORAIS, N.N.A. Achados de fundoscopia de pacientes diabéticos e/ou hipertensos. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, 2020; 79(1): 28-32.

MINISTRY OF HEALTH MALAYSIA. **Screening of Diabetic Retinopathy**. Ministry of Health Malaysia, p. 1–49, 2011. Disponível em: <http://www.acadmed.org.my/view_file.cfm?fileid=656>. Acesso em: 11 de novembro de 2020.

MOLINARI, L. C.; BOTEON, J. E. Oftalmologia na Atenção Básica à Saúde. Belo Horizonte: **Nescon/UFMG**, p. 42-47, 2016.

NATIONAL EYE INSTITUTE. **Diabetic Retinopathy**. Disponível em: <<https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/diabetic-retinopathy>>. Acesso em: 18 de Dezembro de 2019.

PADHY, S. K. et al. Artificial intelligence in diabetic retinopathy: A natural step to the future Srikanta. **Indian J Ophthalmol**, v. 67, n. 7, 2019.

PASQUEL, F. J. et al. Cost-effectiveness of Different Diabetic Retinopathy Screening Modalities. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 10, n. 2, p. 301–307, 2016.

PARK, Y.G.; ROH, Y.J. New Diagnostic and Therapeutic Approaches for Preventing the Progression of Diabetic Retinopathy. **J Diabetes Res**. 2016.

PEARCE, E.; SIVAPRASAD, S. A review of advancements and evidence gaps in diabetic retinopathy screening models. **Clinical Ophthalmology**, v. 14, p. 3285–3296, 2020.

PÉREZ, A.H. et al. Factores de riesgo en el desarrollo de la retinopatía diabética. **Revista Cubana de Oftalmología**, 2011; 24(1): 86-99

PEREIRA, B.; ALMEIDA, M. A. R. A importância da equipe de enfermagem na prevenção do pé diabético. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 3, n. 7, p. 27-42, 2020.

PIECZYNSKI, J.; GRZYBOWSKI, A. Review of Diabetic Retinopathy Screening Methods and Programmes Adopted in Different Parts of the World. **European Ophthalmic Review**, v. 09, n. 01, p. 49, 2015.

PIYASENA, M. M. P. N. et al. Systematic review and metaanalysis of diagnostic accuracy of detection of any diabetic retinopathy using digital retinal imaging. **Systematic Reviews**, v. 8, n. 1, p. 1–18, 2018.

PROVISU. **Testes de visão**. Disponível em: <<https://www.provisu.ch/pt/component/content/article/29-rastreio/372-testes-de-visao.html?Itemid=473>>. Acesso em: 18 de Dezembro de 2020.

REIS, Letícia Oliveira; DOS SANTOS SILVA, Ana Karoline; DE BRITO, Maria dos Remédios Mendes. Avaliação da qualidade de vida em portadores de Diabetes Mellitus e suas complicações. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 9, p. e15311931800-e15311931800, 2022.

RIGO, S.; DUCHÂTEAU, E.; RAKIC, J. M. Actualités dans la rétinopathie diabétique. **Rev Med Liege**, v. 75, n. 5–6, p. 432–439, 2020.

ROGLIC, Gojka et al. WHO Global report on diabetes: A summary. **International Journal of Noncommunicable Diseases**, v. 1, n. 1, p. 3, 2016.

SALONGCAY, R. P.; SILVA, P. S. The role of teleophthalmology in the management of diabetic retinopathy. **Asia-Pacific Journal of Ophthalmology**, v. 7, n. 1, p. 17–21, 2018.

SANTOS, A. L. et al. Adesão ao tratamento de diabetes Mellitus e relação com a assistência na Atenção Primária. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 24, n. 1, p. 1-10, 2020. Disponível em: <http://www.dx.doi.org/10.5935/1415-2762.20200008>. Acesso em: 15 set. 2022.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019- 2020). São Paulo: **AC farmacêutica**, 2019. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>. Acesso em 16 ago. 2020.

SILVA, P. S. et al. Identification of Diabetic Retinopathy and Ungradable Image Rate with Ultrawide Field Imaging in a National Teleophthalmology Program. **Ophthalmology**, v. 123, n. 6, p. 1360–1367, 2016.

SIVAPRASAD, S. et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. **The Lancet**, v. 389, n. 10085, p. 2193–2203. 2017.

SCANLON, P. H. et al. The effectiveness of screening for diabetic retinopathy by digital imaging photography and technician ophthalmoscopy. **Diabetic Medicine**, v. 20, n. 6, p. 467–474, 2003.

SCANLON, P. H. Screening Intervals for Diabetic Retinopathy and Implications for Care. **Current Diabetes Reports**, v. 17, n. 10, 2017.

SCANLON, P. H. Screening for diabetic retinopathy. In: PETER, H. S.; AHMED, S.; PETER, V. W. **A Practical Manual of Diabetic Retinopathy Management**, p. 315–315, 2017a.

SCANLON, P. H. The English National Screening Programme for diabetic retinopathy 2003–2016. **Acta Diabetologica**, v. 54, n. 6, p. 515–525, 2017b.

SCANLON, P. H. Lesions and Classifications of Diabetic Retinopathy. In: PETER, H. S.; AHMED, S.; PETER, V. W. **A Practical Manual of Diabetic Retinopathy Management**, p. 26–39, 2017c.

SCHMIDT-ERFURTH, Ursula et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). **Ophthalmologica**, v. 237, n. 4, p. 185-222, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. **Editora Clannad**, 2017; 1: 12-13.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Avaliação e manejo da retinopatia no diabetes mellitus**. Rio de Janeiro, 2019. p. 369.

SILVEIRA VD, et al. Atualizações no manejo de retinopatia diabética: revisão de literatura. **Acta Medica - Ligas Acadêmicas**, 2018; 39(1): 293-306.

TAN, C. H. et al. Use of smartphones for detecting diabetic retinopathy: A protocol for a scoping review of diagnostic test accuracy studies. **BMJ Open**, v. 9, n. 12, 2019.

TAN, C. H. et al. T. Use of smartphones to detect diabetic retinopathy: Scoping review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. **Journal of Medical Internet Research**, v. 22, n. 5, 2020.

TERASAKI, Hiroko et al. Management of diabetic macular edema in Japan: a review and expert opinion. **Japanese journal of ophthalmology**, v. 62, n. 1, p. 1-23, 2018.

TING, D. S. W.; CHEUNG, G. C. M.; WONG, T. Y. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. **Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 44, n. 4, p. 260–277, 2016.

USUI-OUCHI, A. et al. An allosteric peptide inhibitor of HIF-1 α regulates hypoxia-induced retinal neovascularization. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 117, n. 45, p. 28297–28306, 2020.

VIMONT, C.; MCKINNEY, J. K. **All About the Eye Chart**. 2016 Disponível em: <<https://www.aao.org/eye-health/tips-prevention/eye-chart-facts-history>>. Acesso em: 19 de Dezembro de 2020.

VIRGILI, G., et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema: a network meta-analysis. **Cochrane Database Syst Rev**. v.22, n.6, p. CD007419. 2017. doi: 10.1002/14651858. CD007419.pub5.

VUJOSEVIC, S. et al. Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, v. 8, n. 4, p. 337–347, 2020.

WANG, W.; LO, A. C. Y. Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 6, 2018.

WADEN, J. et al. Finnish Diabetic Nephropathy Study Group. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. **Diabetes**. v. 58, p. 2649–2655, 2009. Disponível em: 10.2337/db09-0693. Acesso em 15 ago. 2020.

WHITEHEAD, M. et al. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 18, n. 12, p. 1257–1270, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diabetic retinopathy screening: a short guide. Copenhagen: **WHO Regional Office for Europe**; 2020. Disponível

em:<<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336660/9789289055321-eng.pdf>>. Acesso em: 25 de Dezembro de 2020.

WONG, Tien Y. et al. Erratum: Diabetic Retinopathy. **Nature Reviews: Disease Primers**, v. 2, n. 1, 2016.

WONG, T. Y. et al. The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. Guidelines on Diabetic Eye Care. American Academy of Ophthalmology. **Ophthalmology**. v. 125, n. 10, out. 2018

WYSOCKA-MINCEWICZ, Marta et al. Diabetic retinopathy in children with type 1 diabetes—occurrence and screening using optical coherence tomography. **Life**, v. 11, n. 6, p. 590, 2021.

ANEXO I

Projeto intitulado: Criação e validação de protocolos de intervenções associadas para controle do Diabetes *Mellitus* na atenção primária à saúde.

1) INTRODUÇÃO

O coordenador do projeto é professor titular da Universidade Federal do Pará (UFPA), coordenador da disciplina endocrinologia na Universidade Federal do Pará (UFPA), coordenador do Programa de Pós-graduação em Atenção e Estudo Clínico em Diabetes (PPGDIABETES/UFPA). Realizou doutorado na Escola Paulista de Medicina, avaliando complicações crônicas do diabetes – apresentando como principais achados os efeitos do melhor controle glicêmico na reversão da hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (FELÍCIO et al, 2000) e a associação da variabilidade pressórica com a retinopatia (FELÍCIO et al, 2007) e a miocardiopatia diabética (FELÍCIO et al, 2006). Posteriormente, em 2010, apresentou a variabilidade pressórica como preditora da doença renal do diabetes em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (FELÍCIO et al, 2010). Ingressou como professor da disciplina de Endocrinologia da UFPA em 1998, onde desenvolve os projetos de extensão na área de diabetes, são eles “Assistência Integral ao Paciente Diabético da Comunidade Amazônica” realizando assistência de mais de 6000 pacientes diabéticos por ano e orientando alunos em projetos de extensão e iniciação científica. A partir deste ponto, fez parte, como representante da região Norte, dos projetos “Avaliação da Assistência Médica aos indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 no Brasil”, em conjunto com a Sociedade Brasileira de Diabetes e de outros estudos multicêntricos financiados pelo CNPq, que resultaram em várias publicações internacionais (GROSS et al, 2011; VIANA et al, 2013; DAVISON et al, 2014; DE SOUZA et al, 2015; FELÍCIO et al, 2015). Como consequência, desde 2008, faz parte do grupo de estudo nacional *Brazilian Diabetes Study Group* que já gerou 12 publicações internacionais. Além disso, desde então, orientou 23 alunos de iniciação científica, 22 de extensão, 16 trabalhos de conclusão de curso e 19 trabalhos de conclusão de especialização. Atualmente orienta três bolsistas de iniciação científica, dois de extensão, e dois trabalhos de conclusão de curso. Além disso, atua como preceptor na residência de Endocrinologia e Metabologia da UFPA desde o princípio, contribuiu para formação de mais de 25 endocrinologistas. Nesse período, foi criado também o Centro Público de Pesquisa Clínica em Endocrinologia

da UFPA, que atua principalmente na área de diabetes - gerando trabalhos sobre doença renal do diabetes (PARVING et al,2012; BAKRIS et, 2008), sobre risco cardiovascular no paciente diabético (NEAL et al, 2017; MARSO et al, 2016) e avaliação de novos tratamentos do diabetes (BOWERING et al, 2012), no qual atuou como investigador principal de projetos de pesquisa vinculados a Fundação de Amparo e Desenvolvimento da Pesquisa (FADESP), a qual é a fundação de apoio da Universidade Federal do Pará, e outras instituições. Professor Felício atua desde o início do centro como pesquisador principal coordenando todas as pesquisas e pesquisadores no centro. Além das publicações oriundas das pesquisas, o centro também contribui para iniciação à pesquisa e formação de pesquisadoras, durante sua existência já foram desenvolvidos 30 estágios remunerados nas áreas de biologia, biomedicina, recursos humanos e medicina. A pesquisa clínica já foi submetida a duas autorias pelo *U.S Food & Drug Administration (FDA)* -anos de 2016 e 2018- nas quais o centro foi elogiado pelo seu trabalho. Na editora da Universidade Federal do Pará, publicou duas edições do livro: Urgências em endocrinologia e metabolismo: Diagnóstico e Tratamento na criança, no adulto e na gestante. (2. ed., 2018; 1ed, 2008). Em 2011, ingressou na Pós-Graduação em Oncologia e Ciências Médicas (doutorado) como membro do colegiado, e desde então iniciou a orientação de mestrados e doutorandos, tendo concluído a orientação de nove mestrados e dois doutorados e estando com mais quatro doutorados em andamento, em conjunto com pesquisadores das ciências básicas, com o intuito de fazer a relação entre as áreas, e desenvolver inovação para a área de complicações crônicas do diabetes. Desde 2014, iniciou estudo sobre os possíveis efeitos da vitamina D sobre o diabetes, que resultou em publicação de cinco artigos (FELICIO et al, 2016; FELICIO et al, 2017; FELICIO et al, 2018, QUEIROZ et al, 2020; QUEIROZ et al, 2020) e também contribuiu para autoria em capítulo de livro: Qualidade de vida dos pacientes com diabetes mellitus tipo 1, de livro publicado em livro da Sociedade Brasileira de Diabetes: Diabetes tipo 1 no Brasil (2019). Em 2019 foi aprovado no CAPES o primeiro mestrado profissional em diabetes do Brasil na Universidade Federal do Pará - Programa de PósGraduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes (PPGDIABETES/ UFPA – onde exerce atividade de coordenador. O mestrado iniciou em 2020, e no momento há 20 mestrados matriculados.

A equipe também é composta por 3 professoras da UFPA, membros do

PPGDIABETES, médicas endocrinologistas, uma fisioterapeuta, uma nutricionista com experiência em diabetes e comportamento; e um psicólogo com vasta experiência em saúde coletiva e em gestão em saúde. O grupo tem experiência em diabetes e em educação em saúde que os habilita para um projeto intervencionista com objetivo de melhorar os indicadores de saúde relacionados ao DM2 na atenção primária à saúde.

2) JUSTIFICATIVA DO PROJETO INCLUINDO A RELEVÂNCIA DO PROJETO PARA O DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO, TECNOLÓGICO OU DE INOVAÇÃO;

Atualmente, cerca de 465 milhões de pessoas são acometidas pelo diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e sua prevalência está em crescimento, estima-se que o número de pessoas diabéticas em todo o mundo chegue a 700 milhões em 2045. (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019). No Brasil, o diabetes mellitus tipo 2, também apresenta alta prevalência. Em 2017, foram estimados 12,5 milhões de portadores desta doença no país, e a incidência crescente faz com que sejam previstos 20,3 milhões de indivíduos com DM2 no Brasil em 2045 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019). Além de relevância pela abrangência populacional, destaque-se a elevada morbimortalidade resultante, uma vez que o DM2 é um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, que são a principal causa de morte no Brasil (BRASIL, 2017).

Adicionalmente, os impactos individuais e coletivos causados por esta doença são de grande relevância (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019). O DM2 e suas complicações reduzem a qualidade de vida, tempo de vida economicamente ativo, dias trabalhados, aumenta a necessidade de afastamentos e incapacidades. Por ser uma doença de alta prevalência, apresenta grandes repercussões sobre as políticas de Saúde Pública, uma vez que estima-se que as internações em decorrência do Diabetes e condições relacionadas custaram R\$463 milhões aos cofres públicos em 2014, representando 4,3% dos custos totais de hospitalizações no Sistema Único de Saúde (ROSA et al, 2018).

Neste sentido, o HIPERDIA foi instituído em 2008 e a farmácia popular com liberação gratuita de medicamentos para DM2 em 2004, ambos com objetivo de otimizar o controle da hipertensão arterial sistêmica e do DM2 (BRASIL, 2020). Entretanto, apesar de tais esforços governamentais, o DM2 ainda se apresenta

subdiagnosticado na população brasileira, aumentando a incidência de suas complicações. Entre os portadores, 50% desconhecem o diagnóstico, sendo feito na maioria das vezes por exames de rotina e de forma tardia (GROSS et al, 2002; COSTA et al, 2011).

Adicionalmente, estudos que avaliaram pacientes da atenção primária verificaram baixa incidência de metas glicêmica no alvo contribuindo para os impactos negativos desta condição (ASSUNÇÃO, SANTOS e GIGANTE, 2001).

A gravidade do DM2 e complicações associadas justificam a necessidade de inovar ao modelo presente medidas de intervenção práticas e de baixo custo que possam impactar significativamente na redução das consequências negativas dessas patologias. Neste sentido, tem-se como objetivo avaliar as lacunas atuais, implementar protocolos de rastreio diagnóstico, orientações, controle glicêmico e de triagem de complicações do DM2 na atenção primária à saúde.

O desenvolvimento de protocolos de intervenção no controle do diabetes contribuirá para obtenção de maior conhecimento da situação atual da assistência ao paciente com DM2, em especial detecção dos principais fatores que dificultam o controle glicêmico destes. Adicionalmente, permitirá aos profissionais da Saúde adoção de ferramentas que possam ajudar a aumentar o número de pacientes diagnosticados com DM, melhorar os níveis glicêmicos e adesão ao tratamento, iniciar rastreio de complicações crônicas da doença, identificar indivíduos que necessitem de atenção secundária ou terciária.

3) OBJETIVO GERAL;

Elaborar e implementar protocolos na atenção primária à saúde para propiciar o melhor controle do Diabetes Mellitus tipo 2.

Objetivos específicos:

Avaliar a efetividade do modelo atual de atenção ao diabetes mellitus tipo 2 em unidade de atenção primária estudada.

Criar e validar protocolos para rastreio do DM2 e suas complicações.

Criar e validar protocolos para controle glicêmico do Diabetes Mellitus tipo 2

Avaliar o impacto dos protocolos sobre os indicadores de saúde locais.

4) DESFECHOS, INDICADORES E METAS A SEREM ALCANÇADAS, COM A DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS PARA O CUMPRIMENTO DOS OBJETIVOS E METAS DO PROJETO;

Por meio da criação e validação dos protocolos espera-se alcançar os seguintes desfechos:

- 1) Melhorar o controle do diabetes visando a redução em pelo menos 10% da hemoglobina glicada e da glicemia de jejum dos pacientes acompanhados na unidade.
- 2) Treinamento de cem por cento dos profissionais de saúde de Unidade Básica de Saúde (UBS) e agentes de saúde da comunidade quanto a triagem de diabetes, avaliação de adesão ao tratamento e rastreamento de suas complicações crônicas.
- 3) Aumentar em 50% número de pessoas encaminhadas para rastreio de diabetes mellitus tipo 2 por meio de triagem de indivíduos com fatores de risco, os quais serão submetidos a exames de glicemia e hemoglobina glicada.
- 4) Redução do absenteísmo às consultas em pelo menos 10% com a equipe de saúde.
- 5) Melhorar aderência em pelo menos 5% às medicações dispensadas pela farmácia da Unidade de Saúde.
- 6) Aumento em 50% da identificação dos pacientes com diabetes mellitus com complicações crônicas como nefropatia, retinopatia, neuropatia diabética, orientar prevenção e autocuidado e encaminhar aqueles em risco ou já acometidos à rede de atenção secundária à saúde.

5) MÉTODO;

- **Desenho do estudo:** será realizado um estudo populacional, intervencionista, prospectivo na Unidade Básica de Saúde da Condor
- **Local:** Unidade Básica de Saúde da Condor - Distrito D'água 🏠
Amostra: 100 pacientes.
- **Período:** janeiro/ 2021 a dezembro/2022
- **Etapas:**

a) Primeira Etapa: avaliação da efetividade do modelo de atenção no controle da DM na APS.

Nesta etapa serão verificados os dados sócio-demográficos e os dados da unidade de saúde como: média de sujeitos encaminhados para rastreio de diabetes, número de diagnóstico de diabetes mellitus, avaliação do controle do diabetes mellitus (através de glicemia e hemoglobina glicada), dados antropométricos dos pacientes, média de diagnósticos de complicações do DM2 e de encaminhamentos ao serviço de referência. Os dados serão acessados através dos documentos fontes da unidade e serão considerados como indicadores pré-intervenção. Além disso, será aplicado um questionário para os pacientes com DM2 (APÊNDICE A) e para os profissionais de saúde (APÊNDICE B) com objetivo de identificar as principais dificuldades apresentadas no modelo da unidade.

b) Segunda Etapa: Elaboração protocolos e material educativo

Com base na identificação dos principais fatores de dificuldade do modelo de atenção na unidade, somado a literatura serão elaborados protocolos para os profissionais de saúde e para os pacientes diabéticos com objetivo de melhorar o modelo de atenção em diabetes na APS.

Os protocolos que serão criados:

1- Protocolo de rastreio e diagnóstico do DM2. Público-alvo: profissionais de saúde. Protocolo com objetivo de orientar como identificar a população de risco para DM2, encaminhamento e solicitação de exames para possibilitar diagnóstico precoce adaptando para a realidade da APS. Inovação do protocolo: criar fluxo simples e funcional de encaminhamento, realização de exames, consulta e orientação dessa população.

2- Protocolo de controle do DM2. Público-alvo: profissionais de saúde. Protocolo didático e prático que possa auxiliar no contexto e com as medidas possíveis na APS no controle do DM2, desde conduta medicamentosa, como orientações para modificação do estilo de vida (alimentação e atividade física). Inovação do protocolo: fluxograma adaptado para as medicações e exames disponíveis na atenção primária à saúde.

3- Protocolo de Insulinoterapia. Público-alvo: profissionais de saúde. Protocolo com orientações de como iniciar e titular a dose da insulinoterapia, e como

ensinar o paciente a aplicação e o auto-cuidado relacionado a esta terapia. Inovação do protocolo: simplificar a prescrição e titulação de dose de insulina dos pacientes para que o esquema preconizado consiga ser alcançado mesmo na atenção básica.

4- Protocolo de Rastreamento de Complicações do DM2. Público-alvo: profissionais de saúde. Protocolo para orientar de maneira exequível o rastreamento de neuropatia periférica, doença renal do diabetes e neuropatia autonômica cardiovascular. Inovação do protocolo: acessibilidade do rastreamento através de exame clínico e laboratorial factíveis a serem realizados na APS, cronograma individual de rastreamento de complicações, instituição do dia de rastreamento de complicações dentro da Rede de Atenção às Doenças Crônicas.

5- Protocolo de dispensação de medicamentos para DM2. Público-alvo: profissionais da área de saúde. Protocolo para otimizar a dispensação dos medicamentos para DM2, inclusive com protocolo para controle da frequência de dispensação dos medicamentos. Inovação do protocolo: garantir a entrega de medicamento pela equipe de saúde, controle do comparecimento para dispensação de medicamentos como ferramenta de controlar aderência.

6- Cartilha para pacientes diagnosticados com DM2. Público- alvo: pacientes com DM2. Cartilha com orientações gerais para pacientes com diabetes mellitus tipo 2, incluindo cuidados com os pés, possíveis efeitos colaterais dos medicamentos mais utilizados.

Inovação: cartilha adaptada para a realidade socioeconômica da população.

7- Manual nutricional para paciente com DM2. Público-alvo: pacientes com DM2. Inovação: manual adaptado para a realidade socioeconômica e cultural da população.

8- Manual para paciente sobre aplicação de insulina. Público-alvo: pacientes com DM2. Manual com orientações em linguagem acessível com instruções sobre armazenamento, aplicação, descarte e mistura da insulina, assim como orientações sobre identificação e conduta nas hipoglicemias. Inovação: manual adaptado para a realidade socioeconômica da população.

9- Manual sobre atividade física para paciente com DM2. Público-alvo: pacientes com DM2. Manual com orientações sobre as atividades físicas para os pacientes, e os cuidados específicos dessas atividades para os pacientes com diabetes. Inovação: manual adaptado para a realidade socioeconômica e cultural da população.

c) Terceira Etapa: Implementação dos protocolos

Nesta etapa, os protocolos serão apresentados a equipe da unidade de saúde que será dividida de acordo com as suas funções e haverá treinamento sobre os protocolos de maneira interativa com momento prévio teórico e acompanhamento prático da implementação dos protocolos.

O treinamento teórico será realizado através de reuniões interativas com os profissionais de saúde da unidade com duração de cerca de quatro horas para cada protocolo. Após, será realizada supervisão prática de pelo menos seis horas por profissional de cada protocolo.

d) Quarta Etapa: Avaliação dos indicadores após implantação do protocolo e adaptação.

Nesta etapa os indicadores avaliados antes da implementação dos protocolos serão avaliados novamente para mensurar a efetividade dos protocolos. A equipe e os pacientes serão entrevistados sobre a experiência com os protocolos.

Após análise dos resultados e da entrevista, os protocolos serão adaptados para fins de melhoria e melhor aplicabilidade em larga escala.

e) Quinta Etapa: Levantamento dos custos para expansão

Levantamento dos custos em saúde minimizados pela implementação do protocolo e os custos de sua implantação em larga escala na APS.

6) CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

📌 Critérios de inclusão

- 1- População residente na área de abrangência da Unidade Básica de Saúde da Condor e que aceitem participar do projeto.
- 2- Profissionais de saúde que atuem na Unidade Básica de Saúde da Condor e que aceitem participar do projeto.
- 3- Idade acima de 18 anos

📌 Critérios de exclusão

- 1- Recusa em participar do projeto.
- 2- Para população residente na área da UBS: expectativa de mudança de residência fora da área da unidade nos próximos 24 meses do início da pesquisa.
- 3- Para os profissionais de saúde: previsão de não trabalhar na UBS nos próximos 24 meses do início da pesquisa.

4 - Profissionais que não estejam dispostos a participar do treinamento dos protocolos.

7) ANÁLISE CRÍTICA DAS POSSÍVEIS DIFICULDADES E RESPECTIVAS AÇÕES PARA SUPERAR OS POSSÍVEIS OBSTÁCULOS.

A fim de que a infraestrutura não seja um obstáculo para os objetivos do protocolo, todos esses serão adequados para a estrutura existente de modo que sejam de execução factível. Será dada prioridade a avaliação dos exames disponíveis para o controle do diabetes, cuja melhoria é o objetivo principal da implantação desse protocolo.

Nas etapas iniciais do projeto é possível que haja dificuldade em adesão a população no rastreio para o diagnóstico do DM2, visto que em sua grande maioria o grupo de risco é assintomático, portanto pode não comparecer a unidade para rastreio do DM2, esse obstáculo será superado com orientação e reforço; orientação sobre a necessidade de ir a unidade e o porque do diagnóstico precoce, e o reforço com o acompanhamento das pessoas encaminhadas e retorno a encaminhar aqueles que não compareçam.

Quanto aos profissionais de saúde as possíveis dificuldades em realizar e manter os protocolos serão sanadas com educação continuada e acompanhamento prático da execução dos protocolos. Assim como após a implantação dos protocolos será feita uma avaliação para verificar os obstáculos em sua execução e resolvê-los.

8) ASPECTOS ÉTICOS;

Trabalho aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Os riscos de quebra de sigilo serão minimizados pela assinatura do termo de compromisso dos pesquisadores, por meio do qual todos se comprometeram por escrito a manter absoluto sigilo sobre os dados coletados e usá-los exclusivamente para fins de pesquisa científica, seguindo todas as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, estabelecida pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução 196/96.

Será solicitado que os pacientes a serem entrevistados ou que venham responder questionários assinem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(TCLE) (APÊNDICE C). Da mesma forma, os profissionais da área da saúde que serão treinados nos protocolos deverão assinar outro TCLE (APÊNDICE D).

Riscos

Para os pacientes estudados, o estudo a ser realizado oferece o risco da divulgação de dados pessoais, com possível discriminação, estigmatização e constrangimento a partir do conteúdo revelado. Quanto aos riscos de quebra de privacidade, a fim de preservar o paciente, todo conjunto de informações colhido será exclusivo para a finalidade da pesquisa e não serão utilizados dados que identifiquem o paciente, promovendo, assim, o sigilo das informações, sendo os pesquisadores responsáveis pelo manejo, análise, arquivamento e acesso exclusivo dos dados pessoais dos pacientes e estes se comprometem a não permitir sua divulgação. Haverá também arquivamento sigiloso dos dados necessários ao estudo por cinco anos.

Para os profissionais da área da saúde, o risco consiste em receber treinamento inadequado nos protocolos de atenção à saúde do paciente diabético, contudo tal risco será minimizado, uma equipe com ampla experiência em diabetes promoverá o treinamento desses profissionais e supervisionará a implantação dos protocolos.

Há, para os investigadores, o risco de publicação de dados não confiáveis devido interpretação equivocada das informações obtidas por meio de entrevistas, questionários e documentos-fonte da Unidade. Para evitar esse risco, o preenchimento destes deverá ser feito de maneira cautelosa sob supervisão da equipe de pesquisa e por meio de revisões periódicas da aplicação dos mesmos.

Em relação à comunidade científica, há o risco da publicação de dados não fidedignos ou enviesados caso o treinamento dos profissionais e/ ou aplicação dos protocolos não sejam corretamente executados.

Benefícios

Para os pesquisadores, os benefícios serão a aquisição de novos conhecimentos quanto ao controle do diabetes na população estudada, bem como elaboração de materiais educativos a serem utilizados no aprimoramento do cuidado desses pacientes e na formação dos profissionais envolvidos na assistência dessa população.

Para os pacientes os benefícios serão o recebimento de informações sobre o diabetes, melhorando assim a educação destes quanto a sua própria doença. E

também receberão melhor assistência, tendo em vista que serão acompanhados por profissionais da saúde bem treinados para suas funções.

A comunidade científica também será beneficiada pelo presente trabalho, posto que ele contribuirá com a expansão dos conhecimentos disponíveis sobre o assunto bem como a elaboração de materiais educativos e protocolos. Além disso, novas questões poderão ser levantadas a partir deste trabalho, estimulando a comunidade científica a pesquisar mais sobre o tema.

9) PLANO DE DIVULGAÇÃO DAS AÇÕES E RESULTADOS DECORRENTES DO ESTUDO;

A primeira etapa do trabalho que versa sobre a avaliação do modelo de atenção no que tange ao diabetes será apresentado para os próprios profissionais de saúde da Unidade. No Seminário de Acompanhamento e Avaliação Parcial serão apresentados os resultados parciais do projeto. Após a implantação dos protocolos e avaliação posterior, os dados serão apresentados para os integrantes do corpo de saúde e população abrangida na Unidade de Saúde. Os resultados finais serão reunidos para publicação em manual técnico com ISBN e serão apresentados como dissertação de mestrados dos pós-graduandos que participaram da elaboração e implementação dos protocolos.

10) CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO;

| Atividades | Início | Término |
|---|---------------|----------------|
| Análise dos registros da Unidade e aplicação de questionário / entrevistas que avaliem a efetividade do modelo de atenção ao diabetes em uso na UBS | 02/01/2021 | 31/03/2021 |

| | | |
|--|------------|------------|
| Criação de protocolo para rastreio do DM2, controle glicêmico, adesão ao tratamento e rastreio de complicações crônicas da doença. | 01/04/2021 | 31/05/2021 |
| Treinamento dos profissionais de saúde da UBS para implantação dos protocolos | 02/05/2021 | 31/07/2021 |
| Aplicação dos protocolos criados | 01/08/2021 | 31/01/2022 |
| Análise do impacto da adoção dos protocolos implementados na comunidade estudada. | 01/02/2022 | 30/04/2022 |
| Análise de custo-benefício da aplicação dos protocolos | 02/05/2022 | 31/05/2022 |
| Elaboração de produto técnico (manual, cartilhas) | 01/06/2022 | 30/11/2022 |
| Relatório final do projeto | 01/12/2022 | 31/12/2022 |

11) PLANO DE FORMAÇÃO E CAPACITAÇÃO DE RECURSOS HUMANOS, QUANDO COUBER;

A implementação dos protocolos ocorrerá com capacitação da equipe de saúde multiprofissional atuante na área do projeto através de treinamento teórico e prático. Cada protocolo terá treinamento com duração de dez horas, sendo quatro horas de treinamento teórico com aprendizado em equipe e interação com o interlocutor e seis horas de supervisão prática da implantação do protocolo.

12) PRINCIPAL RESULTADO DO PROJETO, ESPECIFICANDO COMO O PRODUTO E/OU PROCESSO GERADO PODERÁ SER UTILIZADO PARA A SAÚDE PÚBLICA DO PAÍS;

O principal resultado esperado do projeto é a melhora do controle glicêmico dos pacientes, além de redução do subdiagnóstico do DM2, e promoção de diagnóstico precoce das complicações desta doença. A partir da implementação dos protocolos com inovações práticas e avaliação dos seus resultados com a expectativa de que eles modifiquem os indicadores de saúde e apresentem melhora na saúde pública. Portanto espera-se padronizar esses protocolos e em seguida expandi-los na APS do município.

REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO;

ASSUNCAO, Maria Cecília F; SANTOS, Iná da Silva dos; GIGANTE, Denise P. Atenção primária em diabetes no Sul do Brasil: estrutura, processo e resultado. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 88-95, Feb. 2001. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102001000100013&lng=en&nrm=iso>. access on 07 Sept. 2020. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102001000100013>.

BAHIA, L. R. DA ROSA, M. Q. M.; ARAUJO, D. V.; DOS ROSA, R. D. S.; DUNCAN, B. B.; TOSCANO, C. M. Economic burden of diabetes in Brazil in 2014. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Brasília, DF, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília, DF, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília, DF, 2020 (não sei como citar o Farmácia Popular, mas também é Ministério da Saúde).

COSTA, Jorge de Assis et al. Promoção da saúde e diabetes: discutindo a adesão e a motivação de indivíduos diabéticos participantes de programas de saúde. **Ciênc. Saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 3, p. 2001-2009, mar. 2011. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011000300034&lng=en&nrm=iso>. Access on 07 Sept. 2020. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000300034>.

DAVISON, K. et al. Relationship between adherence to diet, glycemic control and cardiovascular risk factors in patients with type 1 diabetes: a nationwide survey in Brazil. **Nutrition journal**, v. 13, n. 1, p. 19, 2014.

DE SOUZA, A. C. et al. Health-related quality of life in people with type 1 Diabetes Mellitus: data from the Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. **Health and quality of life outcomes**, v. 13, n. 204, p. 1-9, 2015.

FELÍCIO, KM; SOUZA, A. C. C. B.; ABRAHAO NETO, J. F.; MELO, F. T. C.; CARVALHO, C. T.; ARBAGE, T. P.; BRITO, H. A. R.; PEIXOTO, A. S.; OLIVEIRA, A. F.; RESENDE, F. S.; REIS, S. S.; MOTTA, A. R.B. ; MIRANDA, H. C. ; JANAU, L. C. ; YAMADA, E. S. ; SOARES, J.F . Glycemic variability and insulin needs in patients with type 1 diabetes mellitus supplemented with vitamin D: a pilot study using continuous glucose monitoring system. **Current Diabetes Review**, v. 14, p. 395-403, 2018.

FELÍCIO, J. S. et al. Effect of blood glucose on left ventricular mass in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. **American Journal of Hypertension**, v. 13, n. 11, p. 1149-1154, 2000.

FELÍCIO, J. S. et al. Health-related quality of life in patients with type 1 diabetes mellitus in the different geographical regions of Brazil: data from the Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 7, n. 87, p. 1-9, 2015.

FELÍCIO, J. S. et al. Hyperglycemia and nocturnal systolic blood pressure are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive diabetic patients. **Cardiovascular Diabetology**, v. 5, n. 19, p. 1-7, 2006.

FELÍCIO, J. S. et al. Impaired reduction of nocturnal systolic blood pressure and severity of diabetic retinopathy. **Experimental & Clinical Cardiology**, v. 12, n. 3, p. 157160, 2007.

FELÍCIO, J. S. et al. Nocturnal blood pressure fall as predictor of diabetic nephropathy in hypertensive patients with type 2 diabetes. **Cardiovascular diabetology**, v. 9, n. 36, p. 1-6, 2010.

FELÍCIO, J. S. et al. Vitamin D on early stages of Diabetic Kidney Disease: a

crosssectional study in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. **Frontiers in endocrinology**, v. 7, n. 146, p. 1-6, 2016.

FELÍCIO, J. S. et al. Albuminuria Reduction after High Dose of Vitamin D in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Pilot Study. **Frontiers in endocrinology**, vol. 8: 199, 2017.

GROSS, Jorge L. et al. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 16-26, Feb. 2002.

Available from
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000427302002000100004&lng=en&nrm=iso>. access on 07 Sept. 2020.
<https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000100004>.

GROSS, J. L. et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network metaanalysis. **Annals of internal medicine**, v. 154, n. 10, p. 672-679, 2011.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas 2019** – 9th Edition. Disponível em: <
https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf> Acesso em 12 de agosto de 2020.

NEAL, B. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 1, p. 644-657, 2017.

MARSO, S. P. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 375, p. 311-322, 2016.

QUEIROZ, N. N. M. et al. Vitamin D and PTH: data from a cross-sectional study in an equatorial population. **Endocr Connect**.v.9, n. 7, p. 667-675, 2020.

QUEIROZ, N. N. M. et al. High-dose Cholecalciferol Supplementation Reducing Morning Blood Pressure in Normotensive DM1 Patients. *Current Diabetes Review*, v. 16, p. 1, 2020.

PARVING, H. et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 23, p. 2204-2213, 2012.

ROSA, Michelle Quarti Machado; ROSA, Roger dos Santos; CORREIA, Marcelo; et al. Disease and Economic Burden of Hospitalizations Attributable to Diabetes Mellitus and Its Complications: A Nationwide Study in Brazil. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 2, p. 294, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. SBD. Diretrizes 2019-2020.

CLANAD Editora Científica: São Paulo, 383p., 2019.

VIANA, L. V. et al. Poor glycaemic control in Brazilian patients with type 2 diabetes attending the public healthcare system: a cross-sectional study. **BMJ open**, v. 3, n. 9, p. e003336, 2013.

APENDICE A - Protocolo de rastreio da retinopatia diabética

**PPG
DIABETES**
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM
ATENÇÃO E ESTUDO CLÍNICO NO DIABETES



PROTOSCOLOS DE DIABETES MELLITUS

VOLUME X – Protocolo de rastreio da retinopatia diabética

AUTORES:**Juliana Ferreira de Sousa****Márcia Costa dos Santos****João Soares Felício**

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

SOBRE OS AUTORES

JULIANA FERREIRA DE SOUSA

Enfermeira, especialista em “Terapia Intensiva” pelo Centro Universitário UNINOVAFAPI, em “Gestão do trabalho e da educação na saúde” pela UFRN e em “Atenção integral ao consumo e aos consumidores de substâncias psicoativas no estado do Piauí” pela UFBA. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes da UFPA.

MARCIA COSTA DOS SANTOS

Médica, Doutora em medicina pela Escola Paulista de Medicina da UNIFESP. Professora de endocrinologia na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará e membro do programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes da UFPA.

JOÃO SOARES FELÍCIO

Médico, professor titular e coordenador da disciplina Endocrinologia na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará. Doutor em medicina pela Escola Paulista de Medicina da UNIFESP. Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes na Faculdade de Medicina da UFPA.

PREFÁCIO

Querido(a) leitor(a), esta obra foi criada para orientar/direcionar os profissionais de saúde de maneira simples e objetiva em suas ações de rastreamento e seguimento da Retinopatia Diabética (RD), uma comorbidade que pode levar a perda visual ou até mesmo cegueira. Neste protocolo contém conceitos e discussões acerca da RD e suas repercussões nos diversos públicos atingidos. Aborda aspectos importantes para o diagnóstico e manejo da doença, sendo uma tecnologia necessária para que os profissionais de saúde possam conhecer, prevenir e atuar no seu enfrentamento. Diante disto, seu conteúdo foi direcionado para a triagem e seguimento da RD em grupos específicos: adultos, crianças e adolescentes e gestantes portadores de Diabetes Mellitus (DM).

Segundo Pereira *et al.* (2020) apesar de todas as informações, a adesão as recomendações é baixa, com estudos mostrando que apenas 30% dos portadores de DM seguem o regime de acompanhamento oftalmológico. Além disso, vale ressaltar que a elevada incidência de perda de acuidade visual no decorrer da história natural da RD, quando não são implementadas as intervenções terapêuticas adequadas, resultará em repercussões econômicas negativas tanto para o indivíduo quanto para o Estado, já que a faixa etária afetada ocupa 1/5 da população economicamente ativa (PEA) no Brasil. (TING *et al.*, 2016; SCHALON, 2017). Assim, tornando necessário investir em ações de prevenção e seguimento para os portadores de DM.

Dessa forma, este material oferece à comunidade acadêmica/científica informações importantes acerca da classificação, fatores de risco, sinais e sintomas, métodos de avaliação, exames para triagem, rastreamento, seguimento e manejo do paciente com RD. Além do mais, as temáticas aqui tratadas apresentam um fluxo de terapêutica centrado nos aspectos atuais da RD, apresentando-se como importante diferencial para a melhoria dos indicadores em saúde.

COAUTORES - EXTERNOS À PÓS-GRADUAÇÃO

Thriza Damasceno

Integrante do Programa de Extensão “Assistência integral à Mulher Portadora de Diabetes Mellitus no Período Gestacional” e Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Pará

COLABORADORES - DOCENTES DA PÓS-GRADUAÇÃO

Ândrea Kely Campos Ribeiro dos Santos

Daniela Lopes Gomes

Karem Miléo Felício

Franciane Trindade Cunha de Melo

Ana Carolina Contente Braga

Maria Teresa Zanella

Natali Valim Oliver Bento Torres

Natércia Neves Marques de Queiroz

Pedro Paulo Freire Piani

LISTA SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|---------|--|
| ADA | <i>American Diabetes Association</i> |
| CONITEC | Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde |
| DM | <i>Diabetes Mellitus</i> |
| DM1 | <i>Diabetes Mellitus</i> tipo 1 |
| DM2 | <i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2 |
| DMG | <i>Diabetes Mellitus</i> gestacional |
| EMD | Edema macular diabético |
| EMCS | Edema macular diabético Clinicamente Significativo |
| ETDRS | <i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i> |
| FIELD | <i>Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes</i> |
| GLP-1 | Agonista do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon |
| HbA1c | Hemoglobina glicada |
| SICI | Infusão subcutânea de insulina |
| RD | Retinopatia diabética |
| RDP | Retinopatia diabética proliferativa |
| RDNP | Retinopatia Diabética não proliferativa |

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificação da retinopatia diabética

Quadro 2: Fatores relacionados ao desenvolvimento e/ou progressão da retinopatia diabética.

Quadro 3: Cronograma para exames oftalmológicos iniciais

Quadro 4: Cronograma de seguimento da RD de acordo com tipo de DM e/ou classificação da retinopatia e presença de edema macular diabético.

Quadro 5: Metas dos fatores de risco modificáveis implicados na redução dos riscos de desenvolvimento e progressão da retinopatia diabética.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Imagem do exame de retinografia digital sob midríase.

Fluxograma 1: Fluxograma de rastreamento e seguimento da RD para adultos com DM.

Fluxograma 2: Fluxograma de rastreamento e seguimento da RD para crianças e adolescentes com DM.

Fluxograma 3: Fluxograma de rastreio e seguimento da Retinopatia Diabética em Mulheres Gestantes com Diabetes Mellitus prévio ou diagnosticado na gestação.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. CLASSIFICAÇÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA..... | 8 |
| 1.1 Retinopatia diabética não proliferativa (RDNP)..... | 9 |
| 1.2 Retinopatia diabética proliferativa (RDP)..... | 9 |
| 1.3 Edema macular diabético (EMD)..... | 10 |
| 2. FATORES DE RISCO PARA RETINOPATIA DIABÉTICA..... | 11 |
| 3. SINAIS E SINTOMAS..... | 12 |
| 4. AVALIAÇÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA..... | 13 |
| 4.1 Métodos/ Exames para triagem da RD..... | 13 |
| 5. RASTREIO E SEGUIMENTO DA RD..... | 14 |
| 5.1 Cronograma de Seguimento dos pacientes com Retinopatia Diabética e/ou Edema Macular Diabético..... | 15 |
| 6. MANEJO DO PACIENTE COM RD..... | 16 |
| 6.1 Manejo da Retinopatia Diabética no adulto..... | 19 |
| 6.2 Manejo da Retinopatia Diabética na criança e adolescente..... | 21 |
| 6.3 Manejo da Retinopatia Diabética na gestação..... | 23 |
| 7. CONCLUSÃO..... | 26 |
| REFERENCIAS..... | 27 |

O Diabetes Mellitus (DM) é um grupo heterogêneo de desordens metabólicas caracterizadas por hiperglicemia e distúrbios no metabolismo de carboidratos, resultantes de defeitos na secreção e/ou ação da insulina, sendo uma das principais doenças crônicas no mundo que pode causar diversas complicações micro e macrovasculares (SBD, 2019).

A retinopatia diabética (RD) é uma complicação microvascular do DM onde há alteração nos pequenos vasos da retina, região do olho onde há a formação das imagens enviadas ao cérebro. A RD é uma das principais causas de perda visual irreversível no mundo e a maior causa de cegueira em uma grande parte da população. Sua prevalência está altamente relacionada com a duração do diabetes e com o mal de controle glicêmico (SOLOMON, 2017).

Diante desta situação, é relevante que ações de prevenção e diagnóstico precoce sejam de amplo conhecimento dos profissionais de saúde que cuidam diretamente de pacientes portadores de DM, reforçando a importância de estes serem capazes de realizar a avaliação ocular inicial e o encaminhamento para tratamento especializado com o oftalmologista o mais breve possível.

1. CLASSIFICAÇÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

As lesões clássicas de retinopatia diabética são microaneurismas, hemorragias, exsudatos duros (que correspondem a depósito de lipídeos), exsudato algodinosos (que refletem áreas de edema axonal por isquemia), dilatações venosas localizadas (áreas de dilatação alternadas com áreas de constrição), anormalidades microvasculares intrarretinianas (ramificações ou dilatações anormais em vasos sanguíneos existentes) e neovascularização retiniana.

De acordo com a identificação destas alterações retinianas, a RD pode ser classificada em dois estágios: a retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) que é estágio inicial da RD onde as principais alterações observadas são aumento da permeabilidade vascular e oclusão capilar e, a retinopatia diabética proliferativa (RDP) que é um estágio mais avançado caracterizado, principalmente, por neovascularização aberrante (ICO, 2018). Além disso, a RD pode apresentar outras graves alterações oculares que são o edema macular diabético (causa mais comum

de perda de visão nesses indivíduos em qualquer estágio da RD), glaucoma e descolamento de retina. (WANG; LO, 2018; KUSUHARA *et al.*, 2018).

1.1 Retinopatia Diabética não proliferativa (RDNP)

É o estágio inicial da RD, no qual pode não haver indícios de neovascularização, mas os sinais clássicos podem estar presentes como: exsudatos duros, exsudatos algodinosos, hemorragias em ponto-borrão (*dot-blot*) (ICO, 2018). A RDNP pode evoluir de um estado sem retinopatia aparente até o desenvolvimento de RDNP leve, moderada ou grave. Na RDNP leve podemos apenas observar a presença de microaneurismas, enquanto que na RDNP moderada há sinais adicionais de comprometimento ocular, como exsudatos duros, exsudatos algodinosos, hemorragias em ponto-borrão (*dot-blot*). A doença pode evoluir para RDNP grave, onde podemos observar sinais mais indicativos de isquemia retiniana, como dilatações venosas e alterações microvasculares intraretinianas (KUSUHARA *et al.*, 2018; ICO, 2018). O diagnóstico precoce e a identificação correta do nível de gravidade auxiliam no prognóstico da doença e no tratamento mais adequado.

1.2 Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP)

É o estágio severo da retinopatia. Neste estágio, devido à isquemia local, há uma neoangiogênese aberrante que leva à hemorragia vítrea e/ou ao descolamento de retina tracional (KUSUHARA *et al.*, 2018).

No quadro 1 está resumida a classificação da retinopatia diabética.

Quadro 1: Classificação da retinopatia diabética.

| Classificação da Retinopatia Diabética | Achados Retinianos |
|---|--|
| Ausência de retinopatia | Sem alterações |
| Retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) leve | Somente microaneurismas |
| RDNP moderada | Microaneurismas e outras alterações que não caracterizem retinopatia grave |
| RDNP grave | Qualquer uma das três alterações: <ul style="list-style-type: none"> • Hemorragias nos 4 quadrantes; • Dilatações venosas em ≥ 2 quadrantes; • Alterações vasculares intrarretinianas em pelo menos um quadrante; |
| RDNP muito grave | Presença de duas das três alterações do quadro de retinopatia diabética não proliferativa grave |
| Retinopatia diabética proliferativa (RDP) | Presença de neovascularização: no disco óptico ou na retina; hemorragia vítrea. |

FONTE: Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022 e *International Council of Ophthalmology*, 2018.

1.3 Edema Macular Diabético (EMD)

O EMD é uma complicação da RD caracterizado por um espessamento da mácula devido ao acúmulo anormal de líquido desencadeado pela quebra da barreira hemato-retiniana. Deve ser avaliado separadamente, pois, além de ser encontrado em qualquer estágio da retinopatia, pode evoluir independentemente desta (KUSUHARA *et al.*, 2018; SBD, 2019). O diagnóstico precoce e a identificação correta do estágio do EMD implicam em melhor prognóstico e tratamento apropriado.

De acordo com o protocolo elaborado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC (2021) a partir da pesquisa feita pelo *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS),

introduziu-se o conceito de Edema Macular Clinicamente Significativo (EMCS) que é caracterizado por:

- a. espessamento da retina em até 500 µm do centro da mácula;
- b. exsudato duro em até 500 µm do centro da mácula associado a espessamento da retina adjacente; ou
- c. uma zona de espessamento da retina de pelo menos 1.000 µm, qualquer parte dela dentro de 1.000 µm do centro da mácula

2. FATORES DE RISCO PARA RETINOPATIA DIABÉTICA

Os principais fatores que elevam o risco de retinopatia diabética e interferem na sua evolução são listados no quadro 2. Destes, a qualidade do controle glicêmico, a duração do diabetes e a história familiar de diabetes são os principais associados ao aumento da prevalência e da gravidade da RD, enquanto que a hipertensão, a puberdade, a gestação, a dislipidemia e o tabagismo podem acelerar a evolução da doença (SBD, 2019; SOLOMON *et al.*, 2017).

Quadro 2: Fatores relacionados ao desenvolvimento e/ou progressão da retinopatia diabética.

| Fatores de Risco Modificáveis | Fatores de Risco Não Modificáveis |
|--|-----------------------------------|
| Má qualidade do controle glicêmico/variabilidade glicêmica | Tempo de duração do diabetes |
| Hipertensão arterial sistêmica | História familiar de diabetes |
| Dislipidemia | Nefropatia diabética |
| Tabagismo | Gestação |
| Obesidade | Puberdade |
| Melhora muito rápida do controle glicêmico em pacientes cronicamente mal controlados | Idade |

FONTE: Adaptado da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019.

Um ponto importante é que em pacientes hiperglicêmicos mal controlados cronicamente, a melhora rápida da glicemia também está envolvida na progressão da

RD (SBD, 2019). De acordo com o DCCT (1998), o tratamento intensivo inicialmente é um fator de risco para esses casos mal controlados, entretanto, a longo prazo este tipo de tratamento diminui o risco de progressão da retinopatia e outras complicações microvasculares da DM.

Além disso, o uso da pioglitazona está relacionado ao surgimento de edema macular (SBD, 2019; VILSBØLL *et al.*, 2018). Estudos recentes mostram não haver associação entre o uso do agonista do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e a progressão da retinopatia por si só, exceto por meio da associação da retinopatia com a média da hemoglobina glicada (HbA1c) (ADA, 2022).

3. SINAIS E SINTOMAS

Nos estágios iniciais da retinopatia diabética, em geral, não há presença de sintomas visuais. Com a progressão da doença, podem surgir manchas ou pontos escuros e flutuantes, visão embaçada ou distorcida, manchas transitórias, chegando até perda visual. É importante ressaltar que as fases mais avançadas da RD e do EMD podem não ser acompanhadas de alterações visuais, por isso é fundamental o rastreamento periódico (ICO, 2018; NIH, 2019).

4. AVALIAÇÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

O rastreamento da RD é necessário para detecção precoce de alterações no fundo de olho e encaminhamento ao oftalmologista no tempo adequado para evitar perda de visão permanente. Diferentes ferramentas para detecção e classificação da RD estão disponíveis, sendo fundamental que seja escolhido um método de fácil realização por profissionais da linha de frente do cuidado a pacientes portadores de DM e que tenham boa sensibilidade e especificidade. A oftalmoscopia é um método muito utilizado para triagem da RD, entretanto, fotografias digitais do fundo de olho sem dilatação pupilar estão sendo cada vez mais utilizadas. Além dos exames de triagem inicial, é importante que profissionais de saúde saibam quando fazer avaliação durante o seguimento e quando encaminhar para avaliação especializada do oftalmologista.

Duas das principais motivações para o rastreamento da RD são prevenir a perda de visão e intervir no tratamento quando a perda de visão pode ser prevenida ou revertida (ADA, 2022).

Diagnóstico e tratamento precoces melhoram o prognóstico da RD, reduzindo o risco de dano visual irreversível. O atraso no diagnóstico e o surgimento das formas graves constituem a principal causa de perda visual evitável na população economicamente ativa (SBD, 2022).

4.1 Métodos/ Exames para triagem da RD

O exame de triagem de retinopatia para pacientes portadores de DM deve incluir uma avaliação detalhada com história médica (tempo de duração do diabetes; monitoramento glicêmico; medicações em uso; investigação sobre demais sistemas - presença de doença renal, hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana ou outras enfermidades; exames laboratoriais - níveis séricos de lipídeos, exame de gravidez e outros; exames oculares e sintomas visuais atuais) (ICO, 2018).

A ADA (2023) deixa claro em suas recomendações que a triagem da RD dos pacientes com diabetes deve ser realizada por um oftalmologista a partir de um exame oftalmológico completo com dilatação da pupila. É recomendado também outros métodos de avaliação complementar: mapeamento de retina, retinografia digital (figura 1) e biomicroscopia de fundo; podendo utilizar as fotografias de retina

com leitura remota ou uma ferramenta de validação para melhorar o acesso ao rastreamento da RD (PCDT, 2021; SBD, 2022; ADA, 2022).

Figura 1: Imagem do exame de retinografia digital sob midríase.



Fonte: Universidade Federal do Pará/ Programa de Pós Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes - PPGDiabetes

5. RASTREIO E SEGUIMENTO DA RD

Pacientes com DM devem realizar periodicamente exame oftalmológico, já que o diagnóstico e tratamento precoces previnem o desenvolvimento e/ou progressão da RD e de outras doenças oculares, além da perda da visão (SBD, 2019a; ADA, 2021). O início do rastreamento da RD pode variar de acordo com tipo de diabetes, conforme descrito no quadro 3.

Quadro 3: Cronograma para exames oftalmológicos iniciais

| Exame Oftalmológico | Diabetes tipo 1 (DM1) | Diabetes tipo 2 (DM2) | Gestantes com DM 1 ou DM 2 pré-existente | Diabetes Gestacional (DMG) |
|----------------------|--|---|--|---|
| Exame inicial | <p><u>Crianças e adolescentes:</u> iniciar a partir de 11 anos de idade ou início da puberdade, o que ocorrer primeiro ou com pelo menos 3 a 5 anos de DM1.</p> <p><u>Adultos:</u> iniciar após 5 anos de diagnóstico do DM.</p> | Iniciar no momento do diagnóstico de DM2. | Devem realizar exames iniciais antes da concepção, ou no 1º trimestre, sendo orientadas sobre o risco de desenvolvimento e progressão da RD. | Não requerem exames oftalmológicos durante a gravidez, pois não parecem ter riscos para desenvolver RD. |

FONTE: Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) e *American Diabetes Association* (2022).

5.1 Cronograma de seguimento dos pacientes com Retinopatia Diabética e/ou Edema Macular Diabético

A avaliação de pacientes com DM deve ser feita anualmente. No entanto, se a retinopatia estiver progredindo ou o indivíduo possui fatores de risco para o desenvolvimento de RD (hipertensão, má qualidade do controle da HbA1c, diabetes de longa duração ou acompanhamento inadequado), a avaliação deve ser realizada com mais frequência (ADA, 2022).

O controle da evolução da RD é avaliado através do exame da acuidade visual, do estadiamento da classificação da RD pelo exame de retina e da análise dos exames complementares mais específicos como retinografia fluorescente e tomografia de coerência óptica da retina se necessário (SOLOMON *et al.*, 2017).

A frequência recomendada dos exames oftalmológicos de seguimento, de acordo com o tipo de DM e a classificação da retinopatia é descrito no quadro 4.

Quadro 4: Cronograma de seguimento da RD de acordo com tipo de DM e/ou classificação da retinopatia e presença de edema macular diabético.

| Classificação | Frequência |
|----------------------------------|---|
| Ausencia de RD ou RDNP leve | Anual |
| RDNP moderada ou grave | Maior frequência de revisões dentro de um ano |
| DM preexistente em gestante | A cada trimestre da gestação e durante o primeiro ano pós-parto |
| Edema Macular, RDNP grave ou RDP | Encaminhar a um oftalmologista com experiência no manejo de RD |

FONTE: Adaptado da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) e *American Diabetes Association* (2022)

6. MANEJO DO PACIENTE COM RD

O gerenciamento eficaz do diabetes é essencial para prevenir ou retardar o início de doenças oculares diabéticas, particularmente a RD. O foco principal de controle do DM2 é a obtenção de um estilo de vida saudável (dieta hipocalórica e prática de exercícios físicos), complementado com terapia medicamentosa conforme necessidade. O DM1 requer uma dieta adequada e aplicações de insulina em regime adaptado às necessidades do paciente (HAIDER *et al.*, 2019).

Cinco aspectos são incluídos no controle do diabetes e na redução do risco de deficiência visual, tais como: apoio social, suporte nutricional, exercício físico, medicação e exames médicos (YUSUFU *et al.*, 2019).

No suporte nutricional, as relações interpessoais em sessões de atendimento em grupo para melhorar o comportamento de saúde, qualidade de vida e controle metabólico são fundamentais. Além disso, é adicionado relacionamento psicossocial baseado no suporte familiar (quando disponível), como planejamento semanal de refeições, auxiliando no controle do diabetes, especialmente para portadores de DM descompensados. Mesmo entre famílias de baixa renda e com poucos recursos,

deve-se prezar pelo planejamento alimentar, tendo em vista o autogerenciamento da doença (HAIDER *et al.*, 2019).

A boa nutrição e o controle metabólico são de extrema importância para a obtenção de uma alimentação saudável. Somado a esses fatores, o paciente e as pessoas de seu convívio devem ter uma melhor compreensão da relação entre os alimentos e os níveis de glicose no sangue, a fim de compensar os níveis glicêmicos durante o tratamento, visto que o objetivo principal é retardar a progressão da RD, especialmente quando iniciada logo após o diagnóstico de DM (ALTOMARE *et al.*, 2018).

A prática de exercício físico consiste na realização de uma atividade física planejada para melhorar o condicionamento físico e a saúde e é fundamental na prevenção do DM2 e no tratamento de todas as formas do DM. Consideração importante deve ser feita a respeito do exercício físico em pacientes portadores de RD, pois a retinopatia não proliferativa grave ou a proliferativa não tratada são condições que contraindicam a realização de exercício de intensidade vigorosa. A RD deve ser tratada e estabilizada antes do início do exercício vigoroso (SBD, 2019a).

Além disso, é fundamental o controle de outras doenças sistêmicas como hipertensão, dislipidemia, obesidade, através de mudança de estilo de vida e tratamento medicamentoso para retardar a progressão da RD (YUSUFU *et al.*, 2019). O tratamento da HAS com meta de pressão sistólica < 140 mmHg reduz o risco e a progressão da RD e o uso de fenofibrato 160-200 mg/dia nos estudos ACCORD *Eye* e *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) esteve associado à redução da evolução da retinopatia, especialmente em pacientes com retinopatia não proliferativa leve (SBD, 2019a).

O controle glicêmico também reduz o risco de desenvolvimento e progressão da RD, conforme demonstrado pelo reconhecido estudo clínico randomizado do *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), o qual demonstrou uma menor progressão da RD em pacientes com níveis de HbA1c <6% do que em aqueles com HbA1c entre 7,0 a 7,9%, e o intenso controle glicêmico também conferiu uma proteção duradoura contra a progressão da retinopatia (ACCORD, 2010; ACCORDION, 2016). No quadro 5 estão descritas as metas para controle dos fatores de risco modificáveis que influenciam na progressão da RD.

Quadro 5: Metas dos fatores de risco modificáveis implicados na redução dos riscos de desenvolvimento e progressão da retinopatia diabética.

| FATORES DE RISCO MODIFICÁVEIS | NÍVEL ALVO |
|---------------------------------|--|
| CONTROLE GLICÊMICO | |
| Glicemia de jejum | 80 a 130 mg/dL |
| Glicemia pós-prandial | < 180 mg/dL |
| HbA1c | < 7% |
| LIPÍDEOS | |
| Triglicerídeos | < 150 mg/dL |
| Colesterol LDL | < 130 mg/dL |
| Colesterol HDL | > 40 mg/dL |
| ÍNDICE DE MASSA CORPORAL | < 25 kg/m ² |
| PRESSÃO ARTERIAL | <p>Indivíduos com hipertensão e diabetes: < 140/90 mmHg</p> <p>Indivíduos com hipertensão e diabetes e com risco cardiovascular: <130/80 mmHg (se puder ser atingida com segurança)</p> <p>Gestantes com diabetes e hipertensão: 110-135/85 mmHg</p> |

FONTE: Adaptado de *American Diabetes Association*, 2022 e *Sociedade Brasileira de Cardiologia*, 2017.

Por fim, vale ressaltar que, para prevenção da RD, a avaliação para a detecção precoce e *check-ups* são imprescindíveis já que a RD progressiva pode danificar a retina e levar à cegueira e esta perda de visão pode ser evitada por diagnóstico prematuro em fases iniciais da RDNP (YUSUFU *et al.*, 2019).

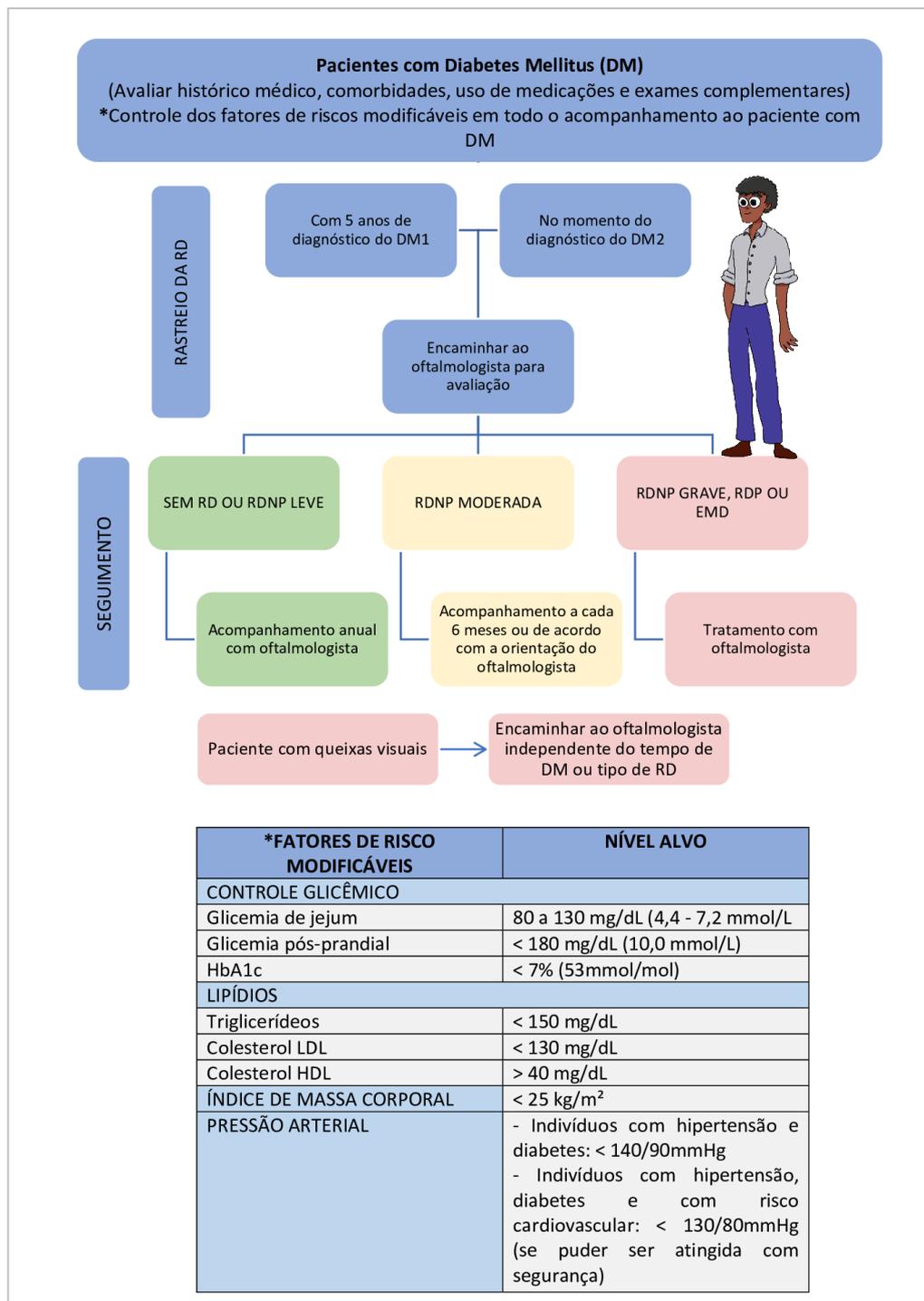
O manejo da RD é diferente para determinados públicos. A condução dos casos de crianças e adolescentes com DM é distinta dos adultos em vários aspectos (como avaliação e monitorização) e, mulheres com diabetes preexistente que desejam engravidar ou já estão grávidas devem ter um acompanhamento mais

rigoroso pelo risco de rápida progressão da RD (BRASIL, 2020; AAO, 2019; ADA, 2022).

6.1 Manejo da Retinopatia Diabética no adulto

No fluxograma 1 está disposto uma sugestão de manejo em pacientes adultos portadores de DM envolvendo triagem e seguimento desta população, com ênfase ao controle dos fatores de risco da retinopatia.

Fluxograma 1: Fluxograma de rastreamento e seguimento da RD para adultos com DM.



RD= Retinopatia Diabética; RDNP= Retinopatia Diabética Não Proliferativa; RDP= Retinopatia Diabética Proliferativa; EMD= Edema Macular Diabético; HbA1c= hemoglobina glicada
FONTE: Autoria própria com base na ADA (2022), PCDT (2021), SBD (2022) e DCCT(2017).

6.2 Manejo da Retinopatia Diabética na criança e adolescente

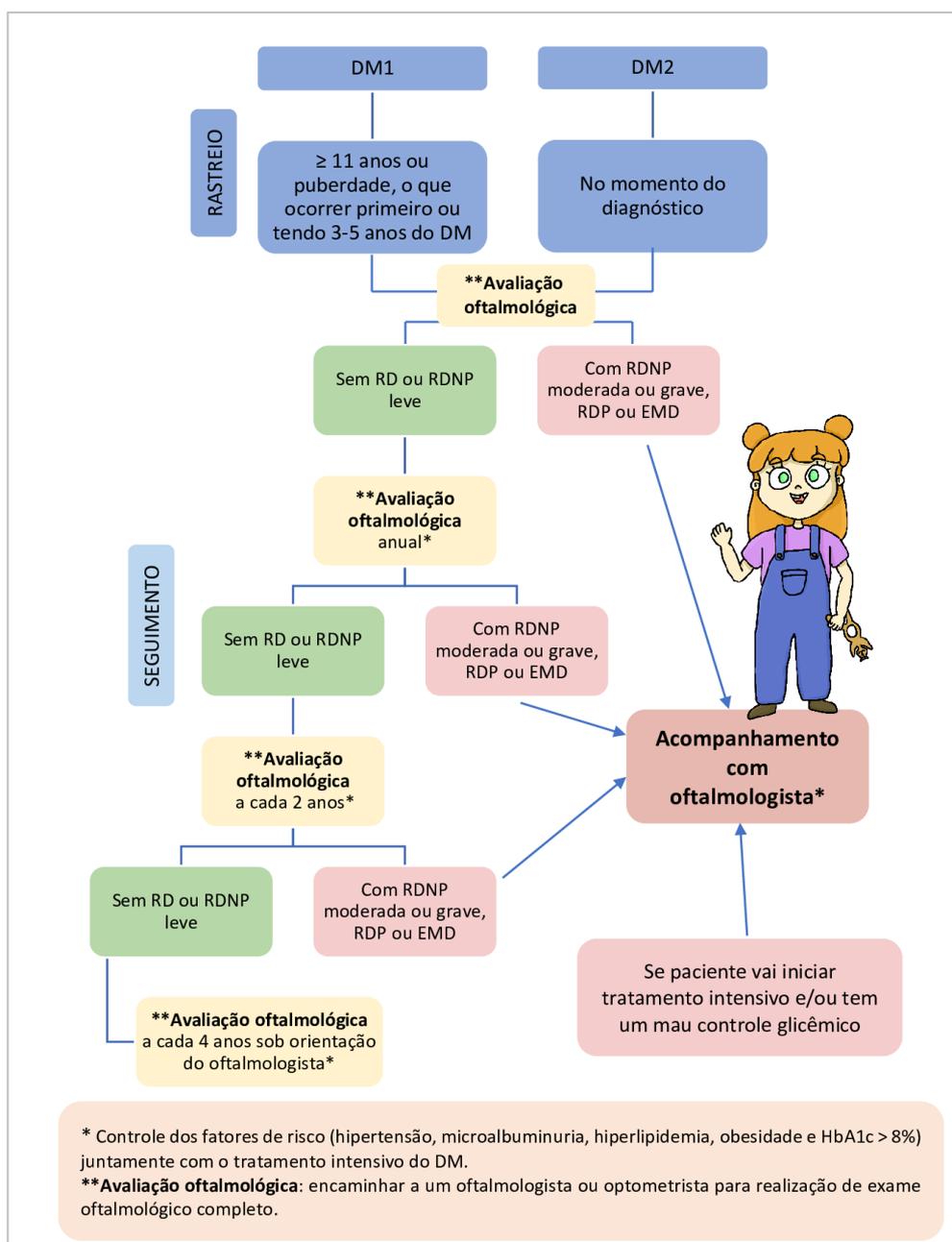
A RD é rara em crianças, mas com a chegada da puberdade há um maior risco de desenvolver e progredir a doença. Por isso, nessas duas fases da vida deve haver um trabalho em prol da educação e tratamento intensivo para prevenir ou retardar o aparecimento e progressão da retinopatia. (WYSOCKA-MINCEWICZ *et al*, 2021; IASPAD, 2018)

Hiperglicemia, duração do diabetes, obesidade infantil e juvenil, puberdade, hipertensão arterial e hiperlipidemia constituem os mais importantes fatores de risco para RD na população pediátrica. Estes fatores podem ser monitorizados em consultas de rotina, reforçando a importância do controle dos mesmos e, principalmente, em manter níveis glicêmicos normais. (HUO *et al*, 2007; WYSOCKA-MINCEWICZ *et al*, 2021; IASPAD, 2018) Vários estudos provam que o tratamento intensivo do DM reduz o risco de complicações e até mesmo regride a RD comparado ao tratamento convencional. (ADA, 2022; IASPAD, 2018; DCCT, 2017) O estudo EDIC/DCCT (2017) reforça o efeito positivo do tratamento intensivo e constata a presença de uma memória de controle glicêmico, por isso, quanto antes iniciar o tratamento, menos chances de complicações esse público terá.

A IASPAD (2018) recomenda que se o paciente vai iniciar tratamento intensivo devido mau controle glicêmico, este deve realizar seguimento com oftalmologista antes de iniciar o tratamento e depois a cada 3 meses por 6 a 12 meses por causa do risco de agravar a retinopatia durante a melhora rápida da glicemia até ter seus benefícios a longo prazo.

Com um bom controle dos níveis glicêmicos e dos outros fatores de riscos, os encaminhamentos para o oftalmologista podem ser agendados com um maior intervalo (ADA, 2022;HUO *et al*, 2007) O fluxograma 2 é uma proposta para o manejo da RD para o público infanto-juvenil portador de DM envolvendo triagem e seguimento desta população, com ênfase ao controle dos fatores de risco da retinopatia.

Fluxograma 2: Fluxograma de rastreamento e seguimento da RD para crianças e adolescentes com DM.



DM= Diabetes Mellitus; DM 1= Diabetes Mellitus tipo 1; DM 2= Diabetes Mellitus tipo 2; RD= Retinopatia Diabética; RDNP= Retinopatia Diabética Não Proliferativa; RDP= Retinopatia Diabética Proliferativa; EMD= Edema Macular Diabético.

FONTE: Autoria própria com base na ADA (2022), PCDT (2021), SBD (2022), AAO (2019) e ISPAD (2018).

6.3 Manejo da Retinopatia Diabética na gestação

Mulheres com diabetes preexistente que desejam engravidar ou estão grávidas devem ser orientadas e aconselhadas quanto ao risco maior de progressão da RD, independente de outros fatores, já que a gravidez por si só é um fator de risco para a RD. Os principais preditores da progressão da RD durante a gravidez são o tempo de duração do diabetes, a gravidade basal da retinopatia (quanto pior a retinopatia no início da gestação, maior a probabilidade de progressão), o controle glicêmico inadequado no momento da concepção, altos níveis de HbA1c ou diminuição rápida dos níveis de HbA1c, hipertensão e pré-eclâmpsia (MORRISON *et al.*, 2016).

Um estudo retrospectivo com 499 mulheres, realizado por Bourry *et al.* (2020), com DM1 mostrou que a progressão da retinopatia diabética ocorreu principalmente durante o primeiro e segundo trimestre, enquanto a progressão da retinopatia no terceiro trimestre foi observada em gestações nas quais a RD já havia começado a progredir durante o primeiro ou segundo trimestre.

Em relação aos fatores preditores de risco para retinopatia, o mesmo estudo de Bourry *et al.* (2020) evidenciou que em mulheres com RD pré-gestacional tratadas com infusão subcutânea contínua de insulina (SICI) houve uma diminuição do risco de progressão da retinopatia, além disso, essas mulheres tiveram um risco menor de progressão da retinopatia em comparação com mulheres tratadas com múltiplas injeções de insulina.

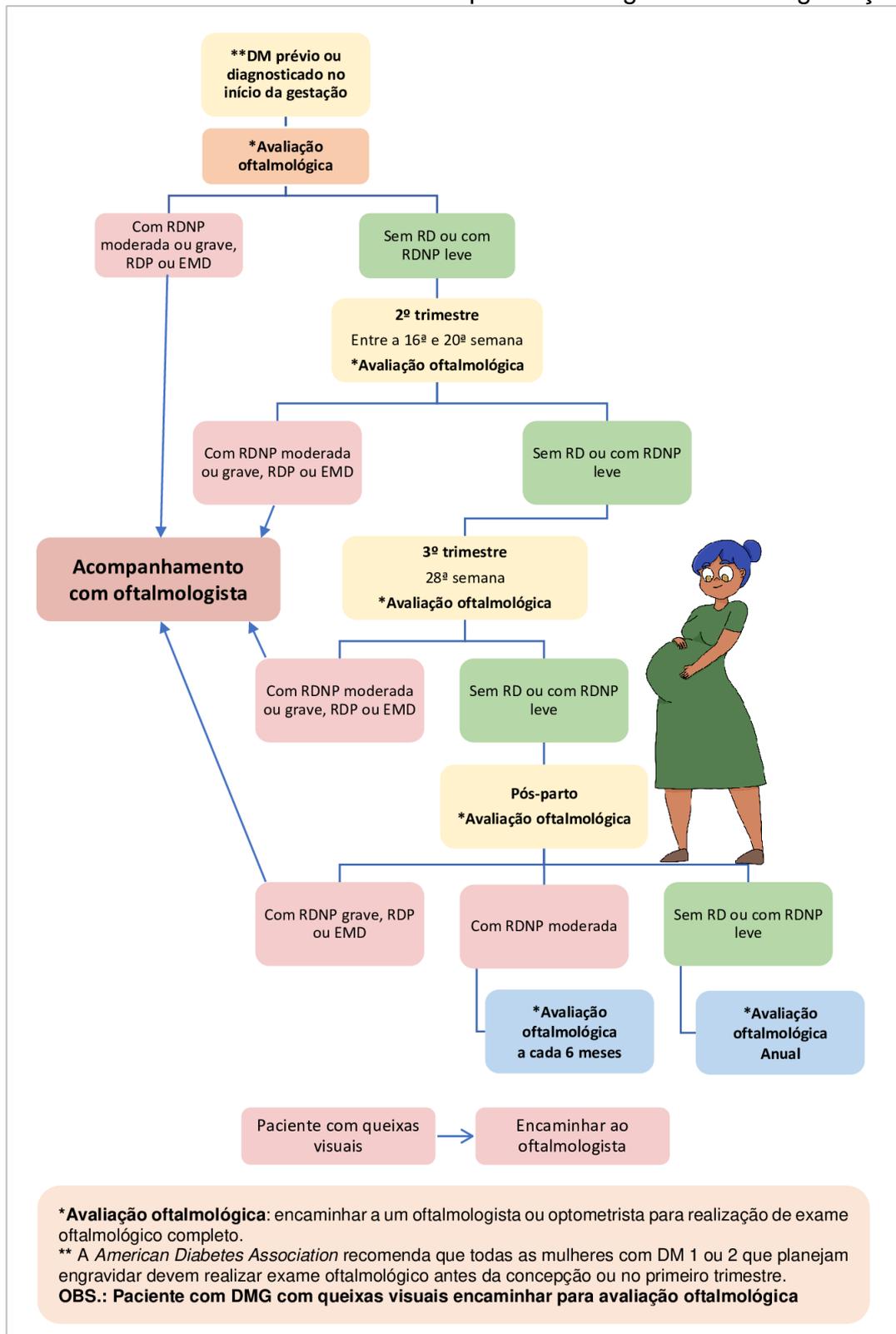
A *American Diabetes Association* (2023) recomenda que todas as mulheres com DM 1 ou 2 que planejam engravidar devem realizar exame oftalmológico antes da concepção ou no primeiro trimestre, devendo ser monitoradas a cada trimestre e por 1 ano após o parto, de acordo com o grau da retinopatia.

Mulheres somente com Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) parecem não ter maiores riscos de desenvolver a RD, por isso não requerem exames oftalmológicos durante a gestação.

Dessa forma, deve-se considerar o acompanhamento oftalmológico em mulheres com diabetes 1 ou 2 antes e durante a gestação, principalmente se a gestação não foi planejada, sendo importante a manutenção e controle de níveis glicêmicos adequados.

O rastreio e seguimento da retinopatia em mulheres portadoras de DM prévio ou diagnosticado na gestação está demonstrado no fluxograma 3.

Fluxograma 3: Fluxograma de rastreio e seguimento da Retinopatia Diabética em Mulheres Gestantes com Diabetes Mellitus prévio ou diagnosticado na gestação.



RD: Retinopatia Diabética; RDNP: Retinopatia Diabética Não Proliferativa; RDP: Retinopatia Diabética Proliferativa; EMD: Edema Macular Diabético

FONTE: Autoria própria com base na ADA (2022), PCDT (2021) e SBD (2022).

7. CONCLUSÃO

A partir deste protocolo foi possível apresentar de forma clara e didática os aspectos mais importantes do rastreio e seguimento da Retinopatia Diabética, possibilitando uma orientação a uma assistência sistematizada e segura aos profissionais de saúde que atuam nos mais diversos níveis de atenção da rede de saúde.

Assim, vislumbrou-se proporcionar ao público-alvo novos conhecimentos e qualidade de informações relevantes acerca da temática, através de evidências científicas atualizadas. Acredita-se que, por meio deste instrumento, haverá impacto positivo na prevenção, nos encaminhamentos oportunos ao oftalmologista e consequentemente, redução da morbidade causada pela doença.

REFERÊNCIAS

ACCORD STUDY GROUP.; et al. Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes. **N Engl J Med**, v. 363, n. 3, p. 233–244, 2010.

ALTOMARE, F.; KHERANI, A.; LOVSHIN, J. Retinopathy. In: YALE, J. F.; BREAY, P.; SENIOR, P. A. Hypoglycemia: Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. **Canadian Journal of Diabetes**, v. 42, p. 210-216, 2018.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes- 2021. **Diabetes Care**, v. 44, p. S15–S33, 2021.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes - 2022. **Diabetes Care**. v. 45, p. S144–S174, 2022.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care Standards of Medical Care in Diabetes - 2022. **Diabetes Care**, v. 45, p. S185–S194, 2022.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2023. **Diabetes Care**, v. 46, p. S203-S215, 2023. doi: 10.2337/dc23-S012

BOURRY, J.; et al. A. Progression of Diabetic Retinopathy and Predictors of Its Development and Progression During Pregnancy in Patients With Type 1 Diabetes: A Report of 499 Pregnancies. **Diabetes Care**, p. dc200904, 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. **Aflibercepte para Edema Macular Diabético**. Brasília, 2019. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Aflibercepte_EdemaMacularDiabetico.pdf>. Acesso em: Agosto de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes melito tipo 1** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLINICOS E DIRETRIZES TERAPEUTICAS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retinopatia Diabética**. Brasília, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20211220_portal_retinopatia_diabetica.pdf>. Acesso em: Agosto de 2021.

DCCT. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. **Arch Ophthalmol.** v. 116, p.874–886, 1998. [PubMed: 9682700]

HAIDER, S.; SADIQ, S. N.; MOORE, D.; PRICE, M. J.; NIRANTHARAKUMAR, K.. Prognostic prediction models for diabetic retinopathy progression: a systematic review. **Eye (Basingstoke)**, v. 33, n. 5, p. 702–713, 2019.

HATTERSLEY, Andrew T. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. 2018.

HUO, B.; STEFFEN, A. T.; SWAN, K.; SIKES, K.; WEINZIMER, S. A.; TAMBORLANE, W. V. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Retinopathy Screening in Youth With Type 1 Diabetes. **Diabetes care**, v. 30, n. 2, fev. 2007. DOI: 10.2337/dc06-1824.

INTERNATIONAL COUNCIL OF OPHTHALMOLOGY. Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. **Ophthalmology**, v. 125, n. 10, p. 1608–1622, 2018.

KUSUHARA, S.; FUKUSHIMA, Y.; OGURA, S.; INOUE, N.; UEMURA, A. Pathophysiology of diabetic retinopathy: The old and the new. **Diabetes and Metabolism Journal**, v. 42, n. 5, p. 364–376, 2018.

MALERBI, F. Et al. Manejo da retinopatia diabética. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/manejo-da-retinopatia-diabetica/#ftoc-cite-este-artigo>> . Acesso em: 23 de junho de 2022.

MORRISON, J. L. et al. S. Diabetic retinopathy in pregnancy: a review. **Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 44, n. 4, p. 321–334, 2016.

NATIONAL EYE INSTITUTE. Diabetic Retinopathy. Disponível em:<<https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/diabetic-retinopathy>>. Acesso em: 18 de Dezembro de 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Avaliação e manejo da retinopatia no diabetes mellitus. Rio de Janeiro, 2019. p. 369.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Princípios básicos: avaliação, diagnóstico e metas de tratamento do diabetes mellitus. Rio de Janeiro, 2019a. p. 369.

SOLOMON, S. D. et al. Diabetic retinopathy: A position statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 40, n. 3, p. 412–418, 2017.

VILSBØLL, T. et al. Semaglutide, reduction in HbA1c and the risk of diabetic retinopathy. **Diabetes Obes Metab**, v. 20, n. 4, p. 889–897, 2018.

WANG, W.; LO, A. C. Y. Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 6, 2018.

WYSOCKA-MINCEWICZ, M.; EBIEWSKA, G. J.; OLECHOWSKI, A.; SZALECKI, M. Diabetic Retinopathy in Children with Type 1 Diabetes—Occurrence and Screening Using Optical Coherence Tomography. v. 11, **Life**, 2021. <https://doi.org/10.3390/life11060590>.

YUSUFU, M. et al. How to perform better intervention to prevent and control diabetic retinopathy among patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 156, n. 1, p. 107834, 2019.