



Retinopatia diabética e retinopatia hipertensiva: uma revisão comparativa

Diabetic retinopathy and hypertensive retinopathy: a comparative review

Retinopatía diabética y retinopatía hipertensiva: una revisión comparativa

Manuela de Oliveira Marinho¹, Anna Luiza Guimarães Fraga¹, Mila Schiavini Beiriz Santos¹, Vanessa Silva Trambaioli¹, Karina Sousa dos Santos¹, Lucas da Silva Venito¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Comparar as características da Retinopatia Diabética (RD) e da Retinopatia Hipertensiva (HTR). **Revisão bibliográfica:** As retinopatias como a RD e HTR são uma das maiores causas de perda visual na população em idade ativa, além de serem preditores de Doenças Cardiovasculares (DCV). A RD divide-se em retinopatia diabética não proliferativa, nos estágios iniciais e em retinopatia diabética proliferativa, quando a doença já está em estágio avançado. As características na fundoscopia se caracterizam com microaneurismas, exsudatos duros, hemorragia, edema e neovasos. A HTR é classificada em graus pela sua gravidade. Inicialmente há um aumento dos vasoespasmos retinianos pela pressão arterial elevada, evoluindo para resistência vascular, má perfusão, necrose e, com a persistência do descontrole pressórico surgem os neovasos. A terapêutica de ambas as patologias perpassa pelo controle da Diabetes Mellitus (DM) e da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). **Considerações finais:** As retinopatias resultam dos maus hábitos de vida da população. A RD decorre da hiperglicemia enquanto a HTR do aumento crônico da pressão arterial. A fundoscopia é essencial no acompanhamento dos pacientes com HAS e DM e o surgimento de anormalidades na retina indica risco DCV e perda da acuidade visual.

Palavras-chave: Retinopatia diabética, Retinopatia hipertensiva, Oftalmologia.

ABSTRACT

Objective: To compare the characteristics of Diabetic Retinopathy (DR) and Hypertensive Retinopathy (HTR). **Bibliographic review:** Retinopathies such as DR and RTH are one of the major causes of visual loss in the working-age population, in addition to being predictors of Cardiovascular Disease (CVD). DR is divided into non-proliferative diabetic retinopathy, in the early stages, and proliferative diabetic retinopathy, when the disease is already in an advanced stage. Fundoscopy features are characterized by microaneurysms, hard exudates, hemorrhage, edema, and neovessels. HTR is classified in degrees by its severity. Initially, there is an increase in retinal vasospasms due to high blood pressure, evolving to vascular resistance, poor perfusion, necrosis and, with the persistence of uncontrolled blood pressure, neovessels appear. The treatment of both pathologies involves the control of Diabetes Mellitus (DM) and Systemic Arterial Hypertension (SAH). **Final considerations:** Retinopathies result from the population's bad lifestyle habits. DR results from hyperglycemia while RTH from chronic blood pressure increase. Fundoscopy is essential in the follow-up of patients with SAH and DM, and the appearance of retinal abnormalities indicates CVD risk and loss of visual acuity.

Key words: Diabetic retinopathy, Hypertensive retinopathy, Ophthalmology.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

RESUMEN

Objetivo: Comparar las características de la Retinopatía Diabética (RD) y la Retinopatía Hipertensiva (HTR). **Revisión bibliográfica:** Las retinopatías como DR y RTH son una de las principales causas de pérdida visual en la población en edad laboral, además de ser predictoras de Enfermedad Cardiovascular (ECV). La RD se divide en retinopatía diabética no proliferativa, en estadios iniciales, y retinopatía diabética proliferativa, cuando la enfermedad ya se encuentra en un estadio avanzado. Las características de la fundoscopia se caracterizan por microaneurismas, exudados duros, hemorragia, edema y neovasos. La TRH se clasifica en grados según su gravedad. Inicialmente se produce un aumento de los vasoespasmos retinianos por hipertensión arterial, evolucionando a resistencias vasculares, mala perfusión, necrosis y, con la persistencia de la presión arterial descontrolada, aparecen neovasos. El tratamiento de ambas patologías implica el control de la Diabetes Mellitus (DM) y la Hipertensión Arterial Sistémica (HAS). **Consideraciones finales:** Las retinopatías resultan de los malos hábitos de vida de la población. La DR resulta de la hiperglucemia mientras que la RTH del aumento crónico de la presión arterial. La fundoscopia es fundamental en el seguimiento de los pacientes con HAS y DM, y la aparición de anomalías retinianas indica riesgo de ECV y pérdida de agudeza visual.

Palabras clave: Retinopatía diabética, Retinopatía hipertensiva, Oftalmología.

INTRODUÇÃO

A retinopatia é uma patologia da retina na qual há uma inflamação, sendo um adjuvante da proliferação, migração e extensão de células endoteliais (WANG S, et al., 2018). Tal doença é influenciada pela Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e pelo Diabetes Mellitus (DM), os quais consistem em fatores que contribuem para o dano vascular sistêmico ao decorrer da idade. Quando as duas patologias coexistem, tanto a gravidade quanto a prevalência das retinopatias se agravam (CHILLO P, et al., 2019).

A Retinopatia Diabética (RD) é uma doença microvascular causada pelas complicações a longo prazo do excesso de açúcar no sangue que pode levar à perda visual em adultos (WANG W e LO ACY, 2018). Na atualidade, o sedentarismo e os maus hábitos alimentares têm causado um predomínio global de RD de 34,6% a 40,3% em países desenvolvidos. Apesar da RD estar presente em ambas as diabetes, há uma prevalência de cegueira na DM tipo 1 de 3,6%, enquanto na DM tipo 2 é de 1,6% (HOU Y, et al., 2020).

Os fatores de risco relevantes para RD são o tempo de instalação da DM, o descontrole glicêmico e a hipertensão. Além disso, vale ressaltar que a herança genética é um importante fator ao desenvolvimento da RD (SIMÓ-SERVAT O, et al., 2019). De forma clínica, a RD é dividida em Retinopatia Diabética Não Proliferativa (RDNP) e Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP) (WANG W e LO ACY, 2018).

A Retinopatia Hipertensiva (HTR) é uma das alterações patológicas relacionada à doença ocular hipertensiva. A coroidopatia hipertensiva e neuropatia óptica hipertensiva juntamente com a doença ocular hipertensiva estão diretamente relacionadas a elevação aguda e/ou crônica da pressão arterial. Os sinais de retinopatia hipertensiva são comumente observados em estudos epidemiológicos na população adulta geral, e apontam risco de eventos cardiovasculares clínicos incidentes (CHEUNG CY, et al., 2022).

Vale ressaltar que estudos apontam que a gravidade e a cronicidade da hipertensão estão diretamente relacionadas ao aumento de casos de retinopatia hipertensiva. Um estudo demonstrou que 66,3% dos pacientes estavam relacionados à incidência de retinopatia hipertensiva. Uma pesquisa realizada em pacientes hipertensos apresentou o resultado de 83,6% de incidência de retinopatia hipertensiva e a relação da doença crônica renal como fator de predisposição a retinopatia hipertensiva grave. Outros estudos em hipertensos apresentam 37% de retinopatia hipertensiva grau 1 e 17% de retinopatia hipertensiva grau 2 (MODI P e ARSIWALLA T, 2022).

Na HTR, as artérias retinianas tendem a contrair e as veias tendem a serem tortuosas. Com isso, essas alterações retinianas podem ser prejudiciais a visão normal e progredir para áreas isquêmicas e a formação de exsudatos. Nas formas avançadas a visão fica turva ou distorcida (DI DANIELE N, et al., 2021). Clinicamente, a HTR foi definida em graus de I a IV através da classificação de Keith-Wagener-Barker (CHEN X, et al., 2021).

Dessa forma, para a realização do exame de fundo de olho o oftalmoscópio é um aparelho simples e de baixo custo que permite a visualização direta da retina, possibilitando o rastreamento e o controle das retinopatias aos pacientes portadores de hipertensão e de diabetes. A retinopatia inicial não leva a sintomas e mudanças na fundoscopia. Dessa forma, é essencial o controle glicêmico e pressórico associado à detecção precoce, o que permite a prevenção ao desenvolvimento das retinopatias tanto hipertensiva quanto diabética (FUNG TH, et al., 2022).

Nesse contexto, o estudo das retinopatias é de suma importância devido à alta prevalência de HAS e DM e da possibilidade de perda visual em decorrência dessas doenças quando há diagnóstico tardio dos distúrbios visuais e tratamento inadequado dessas comorbidades. Sendo assim, o objetivo do estudo foi analisar as características da Retinopatia Diabética e da Retinopatia Hipertensiva.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Retinopatia diabética

A mudança dos hábitos alimentares como ingestão excessiva de sódio e alimentos ultraprocessados associado ao sedentarismo contribuíram para o surgimento de mais casos de DM na população. Nesse cenário, manifestações como doença cardiovascular, doença renal, retinopatia e polineuropatia também tiveram incremento de forma concomitante ao aumento da DM (XU XH, et al., 2020).

Existem dois tipos de DM, a DM tipo 1 que tem prevalência igual em ambos os sexos e está presente entre 5 a 10% da população total com diabetes e a DM tipo 2 que é mais incidente em homens pelo tipo de tecido adiposo distribuído, atribuindo cerca de 90% de todos os diabéticos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022). Entretanto, geralmente, mulheres são mais propensas a desenvolverem complicações pela diabetes, que são divididas em complicações macrovasculares como acidente vascular cerebral e doença cardíaca e em complicações microvasculares como doença renal, retinopatia e polineuropatia (SHEPARD BD, 2019; XU XH, et al., 2020)

Os pacientes diabéticos que apresentam RD têm uma taxa de sobrevivência menor que aqueles sem a doença. Dessa forma, a RD é um importante marcador a longo prazo de mortalidade de doenças cardiovasculares (XU XH, et al., 2020).

De um modo geral, a retinopatia diabética não proliferativa ocorre em um estágio inicial e tem como característica oftalmoscópica o aparecimento de microaneurismas, hemorragias retinianas, exsudatos duros, perolização venosa e Anormalidades Microvasculares Intra-Retinianas (IRMAs). Do mesmo modo, a retinopatia diabética proliferativa surge em estágios mais avançados e manifesta-se através de neovascularização e/ou hemorragia vítrea (LECHNER J, et al., 2017). Alguns estudos, mostraram que a prevalência de RDP é aproximadamente 50% após 25 anos da confirmação diagnóstica do diabetes e, no DM tipo 1 após 10 anos (SHA W, et al., 2020).

O primeiro sinal clínico visível da RD são os microaneurismas (MAs) identificados na fundoscopia. O rompimento ou o extravasamento do MA podem anteceder a doença retiniana neural, resultando em edema ou hemorragia na retina que pode comprometer diretamente a visão. Desse modo, o surgimento de MAs junto com sua contagem determina a gravidade da RD (LI H, et al., 2022).

A fisiopatologia da retina aos níveis elevados de glicose no sangue leva à produção de superóxido e de radicais livres no endotélio retiniano. A disfunção mitocondrial, a inflamação e a secreção do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) induzida pela baixa perfusão dão seguimento à morte vascular e neural, e à neovascularização e vasopermeabilidade, respectivamente (WHITEHEAD M, et al., 2018).

Além disso, um cenário comum é a disfunção da barreira hematorretiniana (BRB) afetada pelo surgimento de microaneurismas resultante da perda seletiva de periquitos capilares. Sendo assim, ocorre o extravasamento de constituintes do sangue para o tecido nervoso da retina, se transformando em edema macular diabético. O fator de crescimento endotelial está relacionado à neovascularização e atua como potente agente de vasopermeabilidade. Também é frequente o aumento da membrana basal vascular, mas

não é comprovado ainda a sua fisiopatologia. Os pericitos são essenciais para a função da retina como a diferenciação, migração e proliferação angiogênicas e, portanto, um sinal chave para a detecção de RD (WHITEHEAD M, et al., 2018).

Quando se faz o diagnóstico de diabetes em um paciente é imprescindível a realização do exame de fundo de olho para a detecção de anormalidades na retina. Aos pacientes com DM tipo 2 a avaliação deve ser realizada assim que ocorre o diagnóstico e aos pacientes com DM tipo 1 pode-se realizar a fundoscopia após 5 anos do diagnóstico (LIN KY, et al., 2021).

Com o passar do tempo, a tecnologia veio para favorecer o diagnóstico de RD. Em consequência disso, a angiofluoresceinografia de fundo de olho elucidou o conceito de isquemia e a relação entre necrose e neovascularização. Mas também, há mais avanços de técnicas de imagem como Tomografia de Coerência Óptica (OCT), a angiografia por OCT, e imagem de campo amplos que elucidam a microangiopatia retiniana durante o exame (BANDELLO F e CICINELLI MV., 2020).

O tratamento com fotocoagulação focal a laser se deve a extração de áreas isquêmicas e cauterização de microaneurismas. Estudos mostram que a utilização desse tratamento em lesões de até dois diâmetros do centro macular em acompanhamento de 3 anos revelou a diminuição de risco de cegueira na metade dos casos (SILVEIRA VA, et al., 2018).

A aplicação de anti-VEGF tem se mostrado útil para anular a atividade do fator de crescimento neovascular e dessa forma, é utilizado também como tratamento adjuvante antes da aplicação do laser. O uso de injeções intravítreas de corticoide é indicado para casos refratários uma vez que apresente efeitos adversos comparado a terapia com anti-VEGF (SILVEIRA VA, et al., 2018).

Inicialmente, a utilização de anti-VEGF ou de fotocoagulação focal a laser é recomendado para o tratamento da RD não proliferativa e já começa em casos leves ou moderados relacionado ao edema macular. Entretanto, ainda não é comprovado a eficácia da utilização de anti-VEGF na ausência de edema macular na forma não proliferativa. Nos casos com mais riscos de gravidade, como a RD proliferativa, o tratamento inicia-se precocemente por meio de fotocoagulação focal a laser associado à terapia anti-VEGF (SILVEIRA VA, et al., 2018).

A complexa fisiopatologia da RD reflete a diversidade de tratamento para a doença. Contudo, vale destacar que o controle glicêmico é o tratamento de prevenção para a RD. Além das terapias citadas a cima também é usada vitrectomia para a correção da RD. Entretanto, nenhuma terapia ainda melhorou totalmente a evolução clínica do paciente. Sendo assim, novas terapêuticas estão sendo pesquisadas como a administração de anti-inflamatórios não esteróides (AINES), imunossupressores, inibidores do estresse oxidativo, mediadores dos eixos de sinalização da angiopoietina e terapia gênica (WHITEHEAD M, et al., 2018).

Além disso, o risco de cegueira na RD pode ser reduzido em 47% com o controle rigoroso da pressão arterial. Estudos recentes confirmam que os inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2i) tem significativo efeito anti-hipertensivo, que pode reduzir em 11,9 mmHg, em média, a Pressão Arterial Sistólica (PAS). O efeito pode ser mais satisfatório ainda, com a combinação do SGLT2i com outros medicamentos. Outros estudos atuais, relacionam o mecanismo anti-hipertensivo do SGLT2i com à diurese osmótica causada pela excreção de glicose (SHA W, et al., 2020).

A RDP pode progredir para casos mais graves como descolamento de retina por tração, hemorragias vítreas, rubeose da íris e maculopatias de tração. Com isso, tratamentos cirúrgicos como a vitreoretiniana de pequeno calibre permitiu além da correção da retina uma cirurgia mais curta e recuperação mais rápida (STEWART MW, et al., 2018).

Retinopatia hipertensiva

A HAS é uma das doenças em que tem maior prevalência na população mundial causada por fatores ambientais e genéticos. Todos os órgãos vitais são afetados pela alta pressão dos vasos sanguíneos e manifestações clínicas são encontradas quando esse descontrole pressórico persiste por muitos anos (GOPAR-NIETO R, et al., 2021).

A retinopatia hipertensiva leve está associada a riscos de doenças cardiovasculares e de acidente vascular cerebral em pacientes hipertensos. Dessa forma, a HTR pode auxiliar na estratificação de risco e no valor prognóstico para o desenvolvimento de doenças cardíacas (LI J, et al., 2022). A vascularização do sistema encefálico e óptico são similares e possuem íntima relação com alterações anatômicas e fisiológicas devido à pressão arterial elevada a longo prazo. Presume-se que a deformação microvascular retiniana na fundoscopia óptica fornece características relevantes de que pode ter alterações vasculares intracranianas que aumentam o risco de acidente vascular hemorrágico (THIAGARAJAH R, et al., 2021).

Quanto maior a gravidade e a duração da pressão arterial elevada mais chances tem um paciente evoluir para retinopatia hipertensiva. A incidência é de 83,6% do total de pacientes hipertensos e a insuficiência renal crônica pressupõe sua forma grave (MODI P, ARSIWALLA T., 2022).

A HRT ocorre mais em afro-caribenhos do que em europeus e acomete mais o sexo feminino. A genética está relacionada a certo tipo de genótipo e está associado à um maior risco de desenvolvimento de retinopatia hipertensiva. Estudos mostram que o hábito de fumar é um importante fator contribuinte para as formas graves e malignas de retinopatia. A insuficiência renal é um marcador de lesão de órgão-alvo como a retinopatia hipertensiva. Além disso, observaram que o aumento de leptina plasmática está relacionado a dano vascular (MODI P e ARSIWALLA T., 2022).

A patogênese da retinopatia hipertensiva não é totalmente elucidada, mas nota-se que o vasoespasmos e o aumento do tônus vasomotor da retina são as primeiras alterações em decorrência do aumento da PA. Além disso, os altos níveis pressóricos resultam em aumento da resistência vascular e má perfusão, consequentemente há necrose retiniana e o surgimento de neovascularização (DZIEDZIAK J, et al., 2022).

A prevalência de retinopatia hipertensiva ocorre mais em afro-caribenhos do que em europeus e acomete mais o sexo feminino. A genética está relacionada a certo tipo de genótipo e está associado à um maior risco de desenvolvimento de retinopatia hipertensiva. Estudos mostram que o hábito de fumar é um importante fator contribuinte para as formas graves e malignas de retinopatia. A insuficiência renal é um marcador de lesão de órgão-alvo como a retinopatia hipertensiva. Além disso, observaram que o aumento de leptina plasmática está relacionado a dano vascular (MODI P e ARSIWALLA T, 2022).

O sistema de classificação da retinopatia hipertensiva é baseado em Keith, Wagener e Barker pelo exame de fundo de olho com um oftalmoscópio. Retinopatia hipertensiva grau I se caracteriza pelo estreitamento das arteríolas, grau II ocorre um corte arteriovenoso da retina, grau III define como grau I e II com presença de manchas algonodosas, hemorragias retinianas, exsudatos duros e a grau IV caracteriza-se por inchaço do disco óptico (FENG X, et al., 2020).

A HTR apresenta 3 fases em sua patologia. Na fase constritiva, as arteríolas retinianas se contraem, na fase esclerótica há um espessamento da parede endotelial vascular e na fase exsudativa há um extravasamento do exsudato sanguíneo dos vasos devido à ruptura da barreira retiniana. Ademais, a persistência de uma alta pressão vascular resulta em perda visual pela turgência macular, hemorragia e deslocamento macular seroso na fase exsudativa. O descontrole da pressão arterial sistêmica (PAS) aumenta o risco de o paciente evoluir para retinopatia diabética, glaucoma e degeneração macular associado ao envelhecimento (PADHY S e KUMAR V, 2018; TSUKIKAWA M e STACEY AW, 2020).

O tratamento da retinopatia hipertensiva consiste, primeiramente no controle da hipertensão arterial sistêmica. Visto um paciente assintomático, não há recomendações evidentes para a triagem de hipertensos com retinopatia hipertensiva. Entretanto, se um paciente apresentar sinais de retinopatia hipertensiva leve sem o diagnóstico prévio de HAS, aconselha-se o encaminhamento para um clínico geral em 1 semana. Para retinopatias moderadas o tempo diminui para 1 a 2 dias. Enquanto isso, para os pacientes com retinopatia hipertensiva mais grave é de suma importância aferir a pressão arterial e conduzir para a emergência do hospital mais próximo para o controle da pressão arterial (TSUKIKAWA M e STACEY AW, 2020).

Como a HTR está relacionada ao fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), um dos seus tratamentos farmacológicos é Bevacizumabe intravítreo que é um anti-VEGF que reduz a permeabilidade vascular retiniana e estabiliza a barreira hematorretiniana. Essa terapia permite a melhora da acuidade visual em ambos os olhos por ser absorvido sistematicamente (PADHY S e KUMAR V, 2018).

Comparação entre as retinopatias: diabética e hipertensiva

Os vasos da retina são um importante biomarcador estrutural para detectar anormalidades retinianas devido a patologias sistêmicas. Com isso, a diabetes e a hipertensão contribuem para o crescimento anormal e/ou a degeneração dos vasos retinianos (ARSALAN M, et al., 2021). A RD é uma das complicações da DM a longo prazo que favorece a inflamação dos vasos e o extravasamento de líquido ou sangue em razão da hiperglicemia, resultando em exsudatos duros, hemorragias e microaneurismas, originando o surgimento de neovasos nas fases proliferativas (WANG W e LO ACY, 2018). No entanto, a HTR piora pela PA acentuada, permitindo o estreitamento dos vasos da retina, cruzamento artéria/veia patológico, hemorragias em chama de vela e, em cenários mais graves podendo evoluir para papiledema (MODI P e ARSIWALLA T., 2022).

Em síntese, a perda visual recorrente na RD decorre do edema ou vazamento de líquido e/ou sangue pelo aumento da glicose no sangue, enquanto na HTR está relacionada ao estreitamento arteriolar focal pela pressão arterial (PA) elevada (ARSALAN M, et al., 2021).

Portanto, o diagnóstico das duas patologias é clínico através da visualização direta das anormalidades retinianas durante o exame de fundo de olho. No entanto, quando não são diagnosticadas precocemente há um atraso na terapêutica, podendo evoluir para complicações mais severas (CORRÊA MC, et al., 2022; DZIEDZIAK J, et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Retinopatia Diabética e a Retinopatia Hipertensiva são doenças microvasculares que afetam a retina e podem levar à cegueira. Resultam dos maus hábitos de vida da população e tem aumentado drasticamente nos últimos anos. A RD decorre da glicemia elevada enquanto a HTR do aumento da pressão arterial de forma contínua. A fundoscopia, nesse contexto, é essencial no acompanhamento dos pacientes com HAS e DM é o surgimento de mudanças no padrão da retina é um indicador de risco de eventos cardiovasculares e possível perda de acuidade visual.

REFERÊNCIAS

1. ARSALAN M, et al. Diabetic and Hypertensive Retinopathy Screening in Fundus Images Using Artificially Intelligent Shallow Architectures. *J Pers Med*, 2021; 12(1): 7.
2. BANDELLO F, CICINELLI MV. 19th EURETINA Congress Keynote Lecture: Diabetic Retinopathy Today. *Ophthalmologica*, 2020; 243(3): 163-171.
3. CHEN X, et al. Hypertensive Retinopathy and the Risk of Stroke Among Hypertensive Adults in China. *InvestOphthalmol Vis Sci*, 2021; 62(9): 28.
4. CHEUNG CY, et al. Doença ocular hipertensiva. *Nat RevDis Primers*, 2022.
5. CHILLO P, et al. Hypertensive retinopathy and associated factors among nondiabetic chronic kidney disease patients seen at a tertiary hospital in Tanzania: a cross-sectional study. *Int J NephrolRenovascDis*, 2019; 12: 79-86.
6. CORRÊA MC, et al. Padrão dos métodos diagnósticos oftalmológicos usados para o diagnóstico precoce de retinopatia diabética: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 2022: e9925.
7. DI DANIELE N, et al. Effects of Caloric Restriction Diet on Arterial Hypertension and Endothelial Dysfunction. *Nutrients*, 2021; 13(1): 274.
8. DZIEDZIAK J, et al. Impact of Arterial Hypertension on the Eye: A Review of the Pathogenesis, Diagnostic Methods, and Treatment of Hypertensive Retinopathy. *Med SciMonit*, 2022; 28: e935135.
9. FENG X, et al. Diagnosis of chronic stage of hypertensive retinopathy based on spectral domain optical coherence tomography. *J ClinHypertens (Greenwich)*, 2020; 22(7): 1247-1252
10. FUNG TH, et al. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin Med (Lond)*, 2022; 22(2): 112-116.
11. GOPAR-NIETO R, et al. How to treat hypertension? Current management strategies. *ArchCardiolMex*, 2021; 91(4): 493-499.
12. HOU Y, et al. Risk factors and prevalence of diabetic retinopathy: A protocol for meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2020; 99(42): e22695.
13. LECHNER J, et al. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Res*, 2017; 139: 7-14.
14. LI H, et al. Computational investigation of blood cell transport in retinal microaneurysms. *PLoSComputBiol*, 2022; 18(1): e1009728.
15. LI J, et al. Mild Hypertensive Retinopathy and Risk of Cardiovascular Disease: The Suita Study. *J AtherosclerThromb*, 2022.

16. LIN KY, et al. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig*, 2021; 12(8): 1322-1325.
17. MODI P, ARSIWALLA T. *Hypertensive Retinopathy*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
18. PADHY S, KUMAR V. Dramatic response to intravitreal Bevacizumab in hypertensive retinopathy. *Indian J Ophthalmol*, 2018; 66(10): 1494-1495.
19. SHA W, et al. The Role of SGLT2 Inhibitor on the Treatment of Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res*, 2020; 2020: 8867875
20. SHEPARD BD. Sex differences in diabetes and kidney disease: mechanisms and consequences. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019; 317(2): F456-F462.
21. SILVEIRA VA, et al. Atualizações no manejo de retinopatia diabética: revisão de literatura. *Acta méd (Porto Alegre)*, 2018; 39(1): 293-306
22. SIMÓ-SERVAT O, et al. Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes. *Ophthalmic Res*, 2019; 62(4): 211-217.
23. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. Editora Clannad, 2017; 12-13
24. STEWART MW, et al. Current management of diabetic tractional retinal detachments. *Indian J Ophthalmol*, 2018; 66(12): 1751-1762.
25. THIAGARAJAH R, et al. Hypertensive Retinopathy and the Risk of Hemorrhagic Stroke. *J Korean NeurosurgSoc*, 2021; 64(4): 543-551.
26. TSUKIKAWA M, STACEY AW. A Review of Hypertensive Retinopathy and Chorioretinopathy. *ClinOptom (Auckl)*, 2020; 12: 67-73.
27. WANG S, et al. The immunoproteasome subunit LMP10 mediates angiotensin II-induced retinopathy in mice. *Redox Biol*, 2018; 16: 129-138.
28. WANG W, LO ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*, 2018; 19(6): 1816.
29. WHITEHEAD M, et al. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. *Expert OpinBiolTher*, 2018; 18(12): 1257-1270.
30. XU XH, et al. Diabetic retinopathy predicts cardiovascular mortality in diabetes: a meta-analysis. *BMC CardiovascDisord*, 2020; 20(1): 478.