



Padrão dos métodos diagnósticos oftalmológicos usados para o diagnóstico precoce de retinopatia diabética: uma revisão de literatura

Pattern of ophthalmic diagnostic methods used for early diagnosis of diabetic retinopathy: a literature review

Patrón de métodos de diagnóstico oftálmico utilizados para el diagnóstico precoz de la retinopatía diabética: una revisión de la literatura

Marianna da Cunha Corrêa^{1*}, Aline de Jesus Oliveira¹, Bruno da Silva Tavares¹, Carla Resende Vaz Oliveira¹, Maria Thereza Castilho dos Santos¹, Phelipe Von Der Heide Sarmento¹, Thales Montela Martins¹, Bruno Cezario Costa Reis¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar o padrão dos métodos diagnósticos oftalmológicos usados para o diagnóstico precoce de Retinopatia diabética. **Métodos:** A abordagem metodológica deste trabalho se propõe a compilar estudos bibliográficos com métodos qualitativos e características descritivas por meio de uma ampla revisão bibliográfica das bases de dados National Library of Medicine, Virtual Health Library e Cochrane Library. Os descritores utilizados “diabetic retinopathy”, “complications of diabetes mellitus”, “ophthalmologic diagnostic” e “aged”. Os critérios de inclusão foram artigos de periódicos, ensaios clínicos, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos caso-controle, estudos de coorte, acesso livre, publicados em inglês, português, espanhol, variando de 2017 a 2022, faixa etária maior ou igual a 65 anos. **Resultados:** A detecção precoce é importantíssima para a eficácia dos tratamentos, pois quanto maior sua gravidade pior é o resultado da terapia. Existem inúmeros exames oftalmológico em uso atualmente sendo eles mapeamento de retina, angiografia da retina, Tomografia de Coerência Óptica (OCT) e ultrassom do olho. **Considerações Finais:** Dessa forma, a OCT é principal método diagnóstico, sendo ele precoce e fidedigno, promovendo uma observação minuciosa a respeito da rede vascular.

Palavras-chave: Retinopatia diabética, Complicações do diabetes, Técnicas de diagnóstico oftalmológico.

ABSTRACT

Objective: To analyze the pattern of ophthalmic diagnostic methods used for the early diagnosis of diabetic retinopathy. **Methods:** The methodological approach of this work proposes a compilation of bibliographic research with a qualitative approach and descriptive character through an integrative literature review in the National Library of Medicine, Virtual Health Library and Cochrane Library databases. The descriptors used were “diabetic retinopathy”, “complications of diabetes mellitus”, “ophthalmologic diagnostic” and “aged”. Inclusion criteria were journal articles, clinical trials, clinical trials, randomized or non-randomized, case-control

¹ Universidade de Vassouras, Vassouras – RJ. *E-mail: mariannacorrea05@gmail.com

studies, cohort study, free access, published in English, Portuguese, Spanish, in the range from 2017 to 2022 and range age greater than or equal to 65 years. **Results:** Early detection is very important for the effectiveness of treatments, because the greater its severity, the worse the result of the therapy. There are numerous eye exams in use today including retinal mapping, retinal angiography, Optical Coherence Tomography (OCT) and ultrasound of the eye. **Final considerations:** Thus, OCT is the main diagnostic method, being early and reliable, promoting a thorough observation of the vascular network.

Key words: Diabetic retinopathy, Diabetes complications, Diagnostic techniques ophthalmological.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el patrón de métodos de diagnóstico oftálmico utilizados para el diagnóstico precoz de la retinopatía diabética. **Métodos:** El enfoque metodológico de este trabajo propone una recopilación de investigaciones bibliográficas con enfoque cualitativo y carácter descriptivo a través de una revisión integrativa de la literatura en las bases de datos de la National Library of Medicine, Virtual Health Library y Cochrane Library. Los descriptores utilizados fueron “retinopatía diabética”, “complicaciones de la diabetes mellitus”, “diagnóstico oftalmológico” y “anciano”. Los criterios de inclusión fueron artículos de revistas, ensayos clínicos, ensayos clínicos, aleatorizados o no aleatorizados, estudios de casos y controles, estudio de cohortes, acceso libre, publicados en inglés, portugués, español, en el rango de 2017 a 2022 y rango de edad mayor o igual a 65 años. **Resultados:** La detección precoz es muy importante para la eficacia de los tratamientos, ya que a mayor gravedad peor resultado de la terapia. Hay numerosos exámenes de la vista en uso hoy en día, incluidos el mapeo de la retina, la angiografía de la retina, la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la ecografía del ojo. **Consideraciones finales:** Así, la OCT es el principal método diagnóstico, siendo precoz y fiable, favoreciendo una observación minuciosa de la red vascular.

Palabras clave: Retinopatía diabética, Complicaciones de la diabetes, Técnicas de diagnóstico oftalmológico.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é a mais prevalente causa de cegueira em adultos em idade produtiva. Em 7 a 8% da população mundial possui diagnóstico dessa patologia e, em 1996, no continente americano, o número de casos registrados foram de 30 milhões, ou seja, mais da quarta parte do total de habitantes do mundo. Já em território brasileiro, encontra-se entre as maiores caudas de mortalidade sendo o maior problema de saúde pública com sua morbidade concentrada com maior impacto socioeconômico (MENDANHA DBA, et al., 2016; FREITAS AM, et al., 2002).

O diagnóstico de DM está associado a grandes complicações como disfunção e falência dos rins, do sistema nervoso, do coração e dos vasos sanguíneos, mas o olho é um dos principais órgãos. Os portadores da DM, apresentam alterações na retina que acometem quase todos os indivíduos de 20 a 74 anos de idade, independentemente do tratamento. A Retinopatia Diabética (RD) afeta os pequenos vasos da retina, região de formação das imagens e está relacionado ao tempo de duração da DM e do descontrole glicêmico (ESCARIÃO PHG, et al., 2008; BOSCO A, et al., 2005).

Tal patologia é classificada não proliferativa, sendo o estágio menos avançado da doença e são encontrados microaneurismas, hemorragias e vasos sanguíneos obstruídos, promovendo isquemia, e proliferativa, que é a fase mais avançada e possui aparecimento de novos vasos na superfície devido a oclusão dos vasos sanguíneos da retina, chamada isquemia, com impedimento do fluxo sanguíneo adequado. Além disso, temos o Edema Macular Diabético (EMD) também é uma das principais causas de disfunção visual nesses pacientes e a quebra da Barreira Hematorretiniana (BHR) leva ao acúmulo de fluidos no parênquima (WILKINSON CP, et al., 2014; RAMOS SR, et al., 1999).

A RD proliferativa apresenta complicações como hemorragia vítrea, descolamento de retina e glaucoma neovascular. Além dessas complicações, 50% dos indivíduos também desenvolvem o EMD sendo causado

por acúmulo de líquido na mácula, acomete os portadores de DM e com idade economicamente ativa. No entanto, quando o acúmulo de fluido na mácula estiver presente, a visão torna-se turva e o risco de redução visual ou cegueira passa a ser significativa (JANNUZZI FF, et al., 2014; AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, 2020).

O diagnóstico é clínico pela visualização direta das alterações vasculares da retina durante exames oftálmicos. Rotineiramente essa patologia acomete ambos os olhos e quando o diagnóstico não ocorre precocemente, atrasa o tratamento o que resulta em pior prognóstico, sendo assim, os exames oftalmológicos têm como objetivo prever complicações oculares e permitir o início da intervenção (NITTALA MG, et al., 2014; ESTEVES J, et al., 2008). De tal maneira, esta revisão teve como objetivo analisar o padrão dos métodos diagnósticos oftalmológicos usados para o diagnóstico precoce de RD. Avaliando, assim, a existência de uma prova diagnóstica mais utilizada e fidedigna.

MÉTODOS

A abordagem metodológica deste trabalho se propõe a um compilado de pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram o *National Library of Medicine* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Cochrane Library*.

A busca pelos artigos foi realizada por meio dos descritores: “diabetic retinopathy”, “complications of diabetes mellitus”, “ophthalmologic diagnostic” e “aged” utilizando o operador booleano “and”. Os descritores citados foram usados apenas na língua inglesa e são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

Foi realizada essa revisão de literatura, conforme o estabelecimento do tema, definição dos parâmetros de elegibilidade, definição dos critérios de inclusão e exclusão. Após isso, houve a pesquisa das publicações nas bases de dados e das informações encontradas em cada uma delas e, por fim, a exposição dos resultados para a discussão do tema.

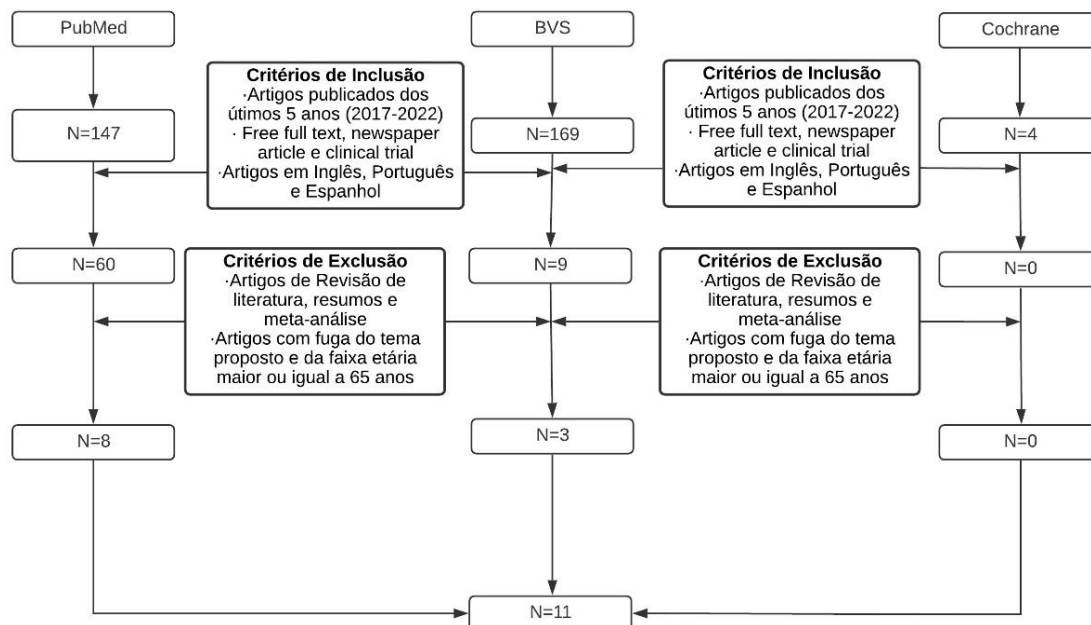
Seguindo essa sistemática, após a pesquisa dos descritores nos sites, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão. Ocorreu a utilização de filtros de pesquisa como *journal article* e *clinical trial*. Também foram usados os seguintes filtros: artigos de livre acesso, artigos publicados em inglês, português, espanhol e faixa etária, sendo incluído idoso maior ou igual a 65 anos. Foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle e estudos de coorte.

Além disso, foi critério de inclusão o recorte temporal de publicação de 2017 a 2022. Os critérios de exclusão são artigos de revisão de literatura, resumos e metanálise. Todos os artigos que constaram em duplicação ao serem selecionados pelos critérios de inclusão, foram excluídos. Os demais artigos excluídos não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática.

RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 320 artigos. Foram encontrados 147 artigos na base de dados PubMed, 169 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde e quatro artigos na base de dados DOAJ. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados oito artigos na base de dados PubMed, zero artigos no DOAJ e três artigos na BVS, totalizando para análise completa 11 artigos, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Cochrane.



Fonte: Corrêa MC, et al., 2022.

Os 11 artigos selecionados foram avaliados os resultados dos trabalhos selecionados e construído um quadro comparativo, na qual é composta pelo número de indivíduos abordados nos estudos, ano de publicação, o método diagnóstico usado em cada artigo, as observações e faixa etária conforme apresentado no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, número de indivíduos abordados, o método diagnóstico, as observações e faixa etária abordada.

Autor e Ano	N	Diagnóstico	Observações	Idade
Wu S, et al. (2021)	14	Angiotomografia de coerência óptica	Alcança um diagnóstico com rede vascular final com menor ruído e livre de artefato	-
Xu X, et al. (2021)	1.925	Medições de imagem da retina	potenciais biomarcadores para a identificação precoce e monitoramento	49,0 ± 10,3 anos
Ipp E, et al. (2021)	942	Inteligência artificial	desempenho clínico seguro e preciso sem assistência médica	18 a 88 anos
Motz CT, et al. (2020)	44	Dispositivo eletrorretinografia portátil	A disfunção retiniana precoce é detectável	37 a 69 anos
Canan H, et al. (2020)	96	Espessura central da córnea	Não possui relação com a gravidade da doença retiniana	-
Terada N, et al. (2020)	110	tomografia de coerência óptica	paredes hiperreflexivas em espaços cistóides foveais	-
Joseph S, et al. (2019)	612	Triagem retiniana	Mais eficaz levando a maiores taxas de aceitação para exame oftalmológico	≥ 50 anos
Aiello LP, et al. (2019)	385	Imagens de campo ultra-amplio	melhorar a avaliação de risco e triagem nos olhos que de outra forma não teriam a retina periférica avaliada	≥18 anos
Staurinchi G, et al. (2018)	748	Escores da Escala de Gravidade da Retinopatia Diabética (DRSS)	o diagnóstico precoce teve melhor prognóstico	-
Heijden AAVD, et al. (2018)	1.415	Classificação da imagem da retina	resultando em aumento da produtividade e diminuição da demanda dos oftalmologistas	≥ 65 anos
Liu SL, et al. (2017)	135	Triagem por imagem de campo ultra-amplio não midriático	Melhora a detecção de doenças oculares	≥ 18 anos

Fonte: Corrêa MC, et al., 2022.

Dentre os 11 artigos abordados, três artigos relatam a respeito das triagens por meio das medições de imagem da retina classificando-as classificação da imagem retiniana. Nesses artigos avaliados, em todos eles foram relatados o rastreamento precoce da RD e uma maior adesão a doença.

Em dois artigos, foi abordado a angiotomografia de coerência óptica como principal método diagnóstico precoce. Esses artigos observaram que tal exame promove uma observação minuciosa a respeito da rede vascular observando suas paredes hiperreflexivas em espaços cistóides foveais.

Dois artigos, dentre os 11 artigos observados, relataram a triagens de imagens de campo ultra-amplo como melhor método para o diagnóstico precoce da RD e foi observado que melhora a avaliação de risco e triagem nos olhos que de outra forma não teriam a retina periférica avaliada.

Apenas 1 artigo, relatou a respeito da inteligência artificial sendo de fácil acesso e sem necessidade de conhecimento médico. Assim como o dispositivo eletrorretinografia portátil, a espessura central da córnea e Escores da Escala de Gravidade da Retinopatia Diabética (DRSS), também foram citados em apenas um artigo, mas apresentaram nas suas observações uma detecção precoce bem fidedigna.

Por fim, apenas 4 artigos não especificaram a idade dos indivíduos estudados e 7 artigos relatam indivíduos maiores de 65 anos.

DISCUSSÃO

Um estado prolongado de hiperglicemia, como o observado no DM, desencadeia uma cascata de eventos que afetam o fluxo sanguíneo nas veias da retina, uma vez que pequenos vasos sanguíneos ficam expostos aos danos causados pelo excesso de glicose no organismo. Os mecanismos de dano celular estão relacionados ao acúmulo de sorbitol intracelular e de produtos de glicação avançada, apuração excessiva de isoformas de proteína quinase C (PKC) e presença de estresse oxidativo. O fator desencadeante da RD está relacionado à hipóxia tecidual associada à perda de autorregulação dos vasos retinianos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Os mecanismos que causam danos celulares estão ligados a produtos intracelulares de sorbitol e glicação avançada, além da purificação excessiva de isoformas da proteína quinase C (PKC) e a presença de estresse oxidativo. O fator de descolamento do DR está ligado à hipóxia tecidual ligada à perda de autorregulação do vaso retiniano (JOSEPH S, et al., 2019).

Estas alterações resultam na formação de microaneurismas, na perda de células endoteliais e pericito, bem como células com funções de reparação e suporte para o endotélio capilar; isso causa danos à barreira hematorretiniana, o que pode levar à isquemia e aumento da permeabilidade. Todos esses eventos têm potencial para causar neovascularização, edema macular, bem como aumento na produção do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e outras citocinas inflamatórias. O VEGF recruta células de defesa para a vasculatura da retina, resultando na produção de ainda mais citocinas (PRETI RC, et al., 2013).

A primeira alteração no RD é o aparecimento de microaneurismas, que são visíveis como pequenos pontos hemorrágicos na íris. Esses microaneurismas estão frequentemente associados a hemorragias retinianas, microsegmentos e veias com dilatações e tortuosidades, bem como exsudatos de longa duração que são resultantes do extravasamento crônico de vasos retinianos e áreas isquêmicas (MALLMANN F e CANANI LH., 2019).

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), que tem papel importante na fisiopatologia do RD, atinge duas vezes mais diabéticos. O aumento da pressão arterial aumenta o extravasamento vascular, aumentando a filtração e armazenamento da proteína endotélio na membrana capilar basal, sustentando ainda mais danos vasculares e retinianos (TERADA N, et al., 2020).

A RD pode ser classificado como proliferativo ou não proliferativo. A presença de vasos sanguíneos alterados oriundos da retina e do nervo oftálmico caracteriza a forma proliferativa. Há um risco aumentado de hemorragia vítrea e retiniana, bem como descolamento da retina, quando a neovascularização está presente. Se houver rastreamento da rede fibrovascular em proliferação, isso pode acontecer. A retinopatia diabética

neoproliferativa (RDNP) pode variar em gravidade de leve a grave, eventualmente progredindo para um estado proliferativo quando a neovascularização dos vasos retinianos ou do disco óptico é estabelecida (MENDANHA DBA, et al., 2016).

A Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP) pode ser classificada como precoce, de alto risco ou grave. Este tipo de retinopatia pode ou não ser precedido por uma forma não proliferativa. Em 5 anos, há uma probabilidade de 75 % de progredir de formas leves para formas mais graves. Além disso, existe o risco de perda visual reversível, que pode ocorrer quando há hemorragia intravítrea, resultando em bloqueio no alcance dos raios de luz que atingem a retina; porém, esses raios tendem a ser reabsorvidos, restabelecendo a visão de forma espontânea e perda visual permanente, que pode ocorrer quando há descolamento de retina ou isquemia macular. Se o tratamento não for recebido, aproximadamente metade dos pacientes com RDP de alto risco pode apresentar perda visual grave em 5 anos (LIU SL, et al., 2017; PEREIRA JA, et al., 2020; VERGARA MS, et al., 2014).

O exame oftalmológico de rotina deve ser realizado ao diagnóstico de DM, principalmente se for do tipo 2, já que possui maior prevalência de RD. Já nos portadores de DM do tipo 1, possui menor prevalência nos primeiros cinco anos da doença. Quando diagnosticado na gestação, o exame diagnóstico deve ser realizado trimestralmente mesmo que não apresente sintomas visuais. Todos os pacientes diagnosticados com exame de fundo de olho e com frequência irão depender dos exames no exame inicial (FERRAZ DA, et al., 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

A detecção precoce da RD é importantíssima para a eficácia dos tratamentos, pois quanto maior sua gravidade pior é o resultado da terapia. Segundo, National Eye Institute (2020) existem inúmeros exames oftalmológico em uso atualmente sendo eles mapeamento de retina, angiografia da retina, Tomografia de Coerência Óptica (OCT) e Ultrassom do olho para aqueles casos com sangramento dentro do olho (PEREIRA JA, et al., 2020; VERGARA MS, et al., 2014).

A RD e o edema macular são detectados durante o exame oftalmológico. O teste de acuidade visual é usado para avaliar a visão do paciente. O oftalmologista pode observar melhor o polo posterior e a periferia retiniana com um exame de fundo ocular com dilatação. Este exame deve ser realizado com lentes especiais para examinar detalhadamente a retina e o disco ótico. Outro exame é a tonometria, que é feita com um aparelho chamado Tonômetro de Goldmann que mede a pressão dentro do olho e usa anestésicos na cisterna para viabilizar o exame (AIELLO LP, et al., 2019).

A angiografia com fluoresceína é um exame que pode detectar sinais precoces de doença da retina. Nesse teste, um corante específico é injetado em uma veia do aparelho. As imagens da retina são capturadas sequencialmente à medida que a coroa passa pelos vasos sanguíneos da retina. Este exame permite a visualização de exsudação dos vasos sanguíneos, edema retiniano, esbranquiçados na retina (exsudados duros), sinais de incontinência dos vasos sanguíneos e moles exsudados, que se correlacionam com áreas isquêmicas da retina (XU X, et al., 2021).

Para detecção e tratamento, utiliza-se a oftalmoscopia direta e indireta, bem como a biomicroscopia da retina sob midríase medicamentosa. A retinografia também é útil para avaliar a progressão da doença e avaliar os resultados do tratamento (MENDANHA DBA, et al., 2016; MALLMANN F e CANANI LH., 2019).

Além dessas, existe o OCT que é um exame mais utilizado hoje para o diagnóstico e tratamento da RD, principalmente no EMD. Existem outros dois grandes exames clínicos, Angiografia Fluoresceínica (AF) e Tomografia de Coerência Óptica de Domínio Espectral (SD-OCT), delineiam os vários padrões de hiperpermeabilidade vascular e comprometimento neuroglial. No entanto, a forma como a diversidade nos achados clínicos influencia a capacidade de resposta às intervenções individuais permanece pouco compreendida (LIU SL, et al., 2017; WORLD JOURNAL OF DIABETES, 2013)

É um exame não invasivo que proporciona alta resolução de imagens transversais da retina, vítreo e nervo ótico. No OCT projeta-se um feixe de laser sobre a retina, analisa-se a luz refletida e faz-se um corte de alta resolução da retina, sendo o único exame diagnóstico de preferência que consegue diferenciar diversas camadas retinianas, o que permite a diferenciação da estrutura interna e sua relação intercelular (WU S, et al., 2021; STAURENGHI G, et al., 2018).

O OCT está indicado para avaliação da interface vítreoretiniana, avaliação pré e pós-operatória de buracos maculares, síndrome de tracção vítreomacular, membranas epirretinianas, seguimento de doentes pré e pós-tratamento do edema macular, avaliação e detecção de neovascularização coróideia. No entanto, tem algumas limitações como não define a perfusão vascular, não consegue medir o calibre dos vasos sanguíneos, não permite a realização do exame quando ocorram opacidades do meio óptico, dado que atenuam o raio incidente e depende a colaboração do paciente sendo necessário estabilidade (TERADA N, et al.,2020; PRETI RC, et al., 2013).

Análises estruturais usando OCT melhoram as qualidades do manejo médico para pacientes diabéticos. A medição da Espessura do Subcampo Central (CSF) fornece um diagnóstico objetivo e quantitativo do EMD envolvido no centro. Existem correlações modestas entre a espessura do Líquor Cefalorraquidiano (LCR) e a Acuidade Visual (AV) no EMD. A avaliação qualitativa das morfologias retinianas em imagens seccionais de OCT permite compreender com maior precisão os mecanismos patológicos (JOSEPH S, et al., 2019; CANAN H, et al.,2020).

O espessamento macular é composto por Edema Macular Cistóide (EMC), Descolamento Seroso De Retina (SRD) e edema retiniano tipo esponja nas imagens de OCT A EMC está associada ao aumento da zona avascular foveal e aos padrões de pooling de fluoresceína. Além disso, a OCT estrutural revelou alguns achados nos espaços cistóides, por exemplo, alta refletância, refletividade heterogênea e focos hiperrefletivos o que confirma o **Quadro 1** que demonstra que tal exame promove uma observação minuciosa a respeito da rede vascular observando suas paredes hiperreflexivas em espaços cistóides foveais (IPP E, et al.,2021; MOTZ CT, et al.,2020.; HEIJDEN AAVD, et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A RD é considerado um problema de saúde pública no qual necessita de diagnóstico precoce adequado para determinar a terapêutica indicada. Dessa forma, a OCT é o principal método diagnóstico, sendo ele precoce e fidedigno, promovendo uma observação minuciosa a respeito da rede vascular. A conscientização dos profissionais responsáveis pelo diagnóstico e a capacitação necessária para traçar tratamento a partir desse diagnóstico precoce. O diagnóstico precoce deve ser feito pelo médico oftalmologista associado a equipe multidisciplinar de forma individualizado e bem atento ao exame de imagem, promovendo, assim, melhor prognóstico e início do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. AIELLO LP, et al. Comparação do Estudo de Retinopatia Diabética de Tratamento Precoce Imagem Padrão de 7 Campos com Imagem de Campo Ultraamplo para Determinar a Gravidade da Retinopatia Diabética. *JAMA Ophthalmology*, 2019; 137(1): 65–73.
2. AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. What Is Diabetic Retinopathy?. 2020. Disponível em: <https://www.aao.org/eye-health/diseases/what-is-diabetic-retinopathy>. Acessado em: 23 de fev de 2022.
3. BOSCO A, et al. Retinopatia diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2005; 49(2): 217–227.
4. CANAN H, et al. A relação da espessura central da córnea com o estado da retinopatia diabética. *BMC Ophthalmol*, 2020; 20(1): 220.
5. ESCARIÃO PHG, et al. Epidemiologia e diferenças regionais da retinopatia diabética em Pernambuco. *Arq Bras Ophthalmol*, 2008; 71(2).
6. ESTEVES J, et al. Fatores de risco para retinopatia diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2008; 52(3): 431–441.
7. FERRAZ DA, et al. A randomized controlled trial of panretinal photocoagulation with and without intravitreal ranibizumab in treatment-naive eyes with non-high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, 2015; 35(2): 280–287.
8. FREITAS AM, et al. A proteinúria como fator de risco para retinopatia diabética. *Arq. Bras. Ophthalmol.*, 2002; 65(1): 83–87.
9. HEIJDEN AAVD, et al. Validação da triagem automatizada para retinopatia diabética referível com o dispositivo IDx-DR no Hoorn Diabetes Care System. *Acta Ophthalmol*, 2018; 96(1): 63–68.
10. IPP E, et al. Avaliação Pivotal de um Sistema de Inteligência Artificial para Detecção Autônoma de Retinopatia Diabética Referível e com Ameaça à Visão. *JAMA Netw Open*, 2021; 4(11): 213–4254.
11. JANNUZZI FF, et al. Adesão medicamentosa e qualidade de vida em idosos com retinopatia diabética. *Rev Latino-Am Enfermagem*, 2014; 22(6): 902–910.

12. JOSEPH S, et al. Eficácia da referência hospitalar baseada em imagem telerretiniana em comparação com a referência universal na identificação da retinopatia diabética: um ensaio clínico randomizado por cluster. *JAMA Ophthalmol*, 2019; 137(7): 786–792.
13. LIU SL, et al. Um estudo randomizado de imagem de retina de campo ultra-amplio não midriático versus cuidados usuais para triagem de doença ocular diabética: lógica e protocolo para o estudo ClearSight. *BMJ Open*, 2017; 7(8): 15-382.
14. MALLMANN F, CANANI LH. Intravitreal neurodegenerative and inflammatory mediators in proliferative diabetic retinopathy. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 2019; 82(4): 275-282.
15. MENDANHA DBA, et al. Fatores de risco e incidência da retinopatia diabética. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, 2016; 75(6): 443-446
16. MOTZ CT, et al. Nova detecção e tratamento restaurador com levodopa para retinopatia diabética pré-clínica. *Diabetes*, 2020; 69(7): 1518–1527.
17. NATIONAL EYE INSTITUTE. Diabetic retinopathy – what should I know. 2020. Disponível em: <https://nei.nih.gov/sites/default/files/health-pdfs/diabeticretino.pdf>. Acessado em: 23 de fev de 2022.
18. NITTALA MG, et al. Risk factors for proliferative diabetic retinopathy in a latino American population. *Retina*, 2014; 34(8): 1594-1599.
19. PEREIRA JA, et al. Atualizações sobre retinopatia diabética: uma revisão. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2020; (49): e3428.
20. PRETI RC, et al. Structural and functional assessment of macula in patients with high-risk proliferative diabetic retinopathy submitted to panretinal photocoagulation and associated intravitreal bevacizumab injections: a comparative, randomised, controlled trial. *Ophthalmologica*, 2013; 230(1): 1-8.
21. RAMOS SR, et al. Retinopatia diabética: estudo de uma associação de diabéticos. *Arq Bras Oftalmol*, 1999; 62 (6): 735–737.
22. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. Editora Clannad, 2017; 12-13.
23. STAURENGHI G, et al. Impacto dos escores iniciais da Escala de Gravidade da Retinopatia Diabética nos resultados visuais nos estudos VIVID-DME e VISTA-DME. *Br J Ophthalmol*, 2018; 102(7): 954–958.
24. TERADA N, et al. Paredes hiperrefletivas em espaços cistóides foveais como biomarcador de edema macular diabético refratário ao tratamento anti-VEGF. *Representante Científico*, 2020; 10(1): 72-99.
25. VERGARA MS, et al. Achados epidemiológicos e alterações oftalmológicas em diabéticos atendidos em hospital geral secundário. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, 2014; 73(3): 167-170.
26. WILKINSON CP, et al. Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 2003; 110(9): 1677-1682.
27. WORLD JOURNAL OF DIABETES. Ocular complications of diabetes mellitus. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4317321/>. Acessado em: 23 de fev de 2022.
28. WU S, et al. Uma abordagem otimizada de segmentação e quantificação em imagens microvasculares para monitoramento de regressão neovascular baseado em OCTA. *BMC Med Imaging*, 2021; 21(1): 13.
29. XU X, et al. Medidas de imagem da retina e sua associação com doença renal crônica em pacientes chineses com diabetes tipo 2: o estudo NCD. *Acta Diabetol*, 2021; 58(3): 363–370.