



Tendências atuais na Pesquisa da Complexa Relação entre Diabetes Mellitus e Retinopatia Diabética: Uma Análise Abrangente.

Luís Claudio Montes Silva, Lauriane Ferreria Morlin, Renata Diniz Oliveira Campos, Ana Karoline Romana Correia Sales, Rodrigo Guimarães Franco

REVISÃO DE LITERATURA

Resumo: A Retinopatia Diabética (RD) é uma complicação ocular debilitante do Diabetes Mellitus (DM) que requer uma abordagem abrangente de prevenção, diagnóstico e tratamento. Este artigo analisa as tendências atuais na pesquisa sobre a RD, com foco em fatores de risco, avanços no diagnóstico, estratégias terapêuticas e preventivas, além das implicações clínicas desses achados. Fatores de risco, como o controle glicêmico, hipertensão arterial, duração do DM e tabagismo, foram identificados como determinantes críticos na incidência e progressão da RD. O controle rigoroso desses fatores desempenha um papel fundamental na prevenção da condição. No campo do diagnóstico, tecnologias avançadas, como a tomografia de coerência óptica (OCT) e a inteligência artificial na análise de imagens retinianas, têm melhorado a precisão e eficiência do diagnóstico e monitoramento da RD. A telemedicina ocular tem mostrado promessa em ampliar o acesso ao cuidado oftalmológico, especialmente em áreas com recursos limitados. No tratamento da RD, a terapia com antiangiogênicos, como ranibizumabe e aflibercept, tem se destacado no tratamento do edema macular diabético (EMD). A fotocoagulação a laser, embora ainda relevante, enfrenta desafios em comparação com as terapias mais recentes. A prevenção continua sendo o alicerce na gestão da RD, com ênfase na educação do paciente, detecção precoce e controle de fatores de risco. À medida que a pesquisa sobre a RD avança, é essencial traduzir essas descobertas em práticas clínicas eficazes. A colaboração entre profissionais de saúde, pesquisadores e pacientes é fundamental para melhorar a qualidade de vida dos afetados por essa complicação ocular debilitante.

Palavras-chave: *Retinopatia Diabética; Diabetes Mellitus; diagnóstico; tratamento; prevenção.*



Current Trends in Research on the Complex Relationship between Diabetes Mellitus and Diabetic Retinopathy: A Comprehensive Analysis.

Abstract: Diabetic Retinopathy (DR) is a debilitating ocular complication of Diabetes Mellitus (DM) that requires a comprehensive approach to prevention, diagnosis, and treatment. This article analyzes current trends in DR research, focusing on risk factors, advances in diagnosis, therapeutic and preventive strategies, and the clinical implications of these findings. Risk factors such as glycemic control, hypertension, duration of DM, and smoking have been identified as critical determinants in the incidence and progression of DR. Strict control of these factors plays a fundamental role in preventing the condition. In the field of diagnosis, advanced technologies such as Optical Coherence Tomography (OCT) and artificial intelligence in the analysis of retinal images have improved the accuracy and efficiency of DR diagnosis and monitoring. Ocular telemedicine has shown promise in expanding access to ophthalmic care, especially in resource-limited areas. In the treatment of DR, antiangiogenic therapy, such as ranibizumab and aflibercept, has excelled in the treatment of Diabetic Macular Edema (DME). Laser photocoagulation, while still relevant, faces challenges compared to more recent therapies. Prevention remains the cornerstone in DR management, with an emphasis on patient education, early detection, and control of risk factors. As research on DR advances, it is essential to translate these findings into effective clinical practices. Collaboration among healthcare professionals, researchers, and patients is crucial to improving the quality of life for those affected by this debilitating ocular complication.

Keywords: *Diabetic Retinopathy; Diabetes Mellitus; diagnosis; treatment; prevention.*

Instituição afiliada – 1- Medicina ano de formação 2024 - Instituição: Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS). 2- Graduado em medicina em 2019 pela Unipam Residente de clínica médica com término em 2024. 3- Graduado em Medicina em 2021- Faculdade de Medicina de Barbacena - FAME/Funjob. 4- Graduando em medicina (décimo período) INSTITUIÇÃO: Universidade Anhembi Morumbi. 5- GRADUADO EM MEDICINA NO INSTITUTO MASTER DE ENSINO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS (IMEPAC/ARAGUARI) (ANO FORMAÇÃO: 2018) / MR3 DE ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA (HC-UFU)

Dados da publicação: Artigo recebido em 26 de Agosto e publicado em 06 de Outubro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p473-484>

Autor correspondente: *Marcelo Ribeiro Faria* - marcelo_faria123@yahoo.com.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



1. INTRODUÇÃO

A Retinopatia Diabética (RD) permanece como uma das complicações oculares mais graves e prevalentes associadas ao Diabetes Mellitus (DM), representando uma ameaça substancial à saúde ocular e à qualidade de vida dos indivíduos afetados. O crescente número de casos de DM em todo o mundo destaca a importância de se aprofundar o conhecimento sobre a RD e de desenvolver estratégias eficazes para sua prevenção, diagnóstico e tratamento. Neste contexto, esta análise abrangente se propõe a examinar as tendências atuais na pesquisa relacionada à RD, explorando os mais recentes avanços em termos de fatores de risco, diagnóstico, estratégias terapêuticas e preventivas.

A complexa relação entre o DM e a RD tem sido alvo de estudos extensivos ao longo dos anos, e uma compreensão mais profunda dessa interação é crucial para direcionar intervenções terapêuticas e preventivas eficazes. Fatores de risco, como o controle glicêmico, a hipertensão arterial, a duração do DM e o tabagismo, têm sido consistentemente associados à incidência e progressão da RD (Klein et al., 1995; Cheung et al., 2010; Klein et al., 1984; Haskova et al., 2017). Esses fatores fornecem insights essenciais para o desenvolvimento de estratégias de prevenção direcionadas.

No campo do diagnóstico e monitoramento, avanços significativos têm sido alcançados com o advento de técnicas de imagem digital, como a retinografia e a tomografia de coerência óptica (OCT) (Wong et al., 2018; Jia et al., 2017). Além disso, a aplicação da inteligência artificial na análise de imagens retinianas oferece uma nova perspectiva na detecção precoce de alterações patológicas (Abràmoff et al., 2018). A telemedicina ocular também tem emergido como uma ferramenta valiosa para ampliar o acesso à triagem e monitoramento da RD (Rathi et al., 2020).

Quanto às estratégias terapêuticas e preventivas, o uso de antiangiogênicos tem se destacado como uma intervenção eficaz no tratamento do edema macular diabético (EMD) (Wells et al., 2015). A fotocoagulação a laser, embora ainda seja utilizada, enfrenta desafios em comparação com as terapias mais recentes (Virgili et al., 2015). A prevenção da RD continua sendo um foco crítico, com ênfase no controle metabólico, detecção precoce e educação do paciente (Wong et al., 2018).

Esta análise abrangente busca explorar essas tendências e destacar as descobertas mais relevantes no campo da RD, com o objetivo de informar práticas clínicas, direcionar pesquisas futuras e, em última análise, melhorar os resultados para os pacientes afetados por essa condição debilitante.

2. MÉTODO

Para identificar estudos relevantes sobre a relação entre DM e RD, realizamos uma busca abrangente em várias bases de dados, incluindo PubMed, Scopus e Web of Science. Os termos de busca utilizados incluíram "Diabetes Mellitus," "Retinopatia Diabética," "Fatores de Risco," "Tratamento," "Prevenção," e suas combinações.

Além disso, aplicamos critérios de inclusão, que consistiam em estudos publicados entre 2010 e 2021, em inglês ou português, que abordassem a relação entre DM e RD em seres humanos. Excluímos estudos que não estavam disponíveis em texto completo ou não atendiam aos critérios de qualidade estabelecidos.

3. RESULTADOS

Os estudos identificados foram agrupados por tipo de intervenção.

3.1 Fatores de Risco e Progressão da RD em Pacientes com DM

A Retinopatia Diabética (RD) é uma complicação comum e potencialmente debilitante do Diabetes Mellitus (DM) que merece atenção cuidadosa devido à sua prevalência crescente em todo o mundo. Ao longo dos anos, a pesquisa tem se concentrado na identificação e avaliação de fatores de risco que desempenham um papel fundamental na progressão da RD em pacientes com DM. Entre esses fatores, o controle glicêmico rigoroso tem sido consistentemente identificado como um determinante-chave na prevenção e redução do risco de RD (Wong et al., 2016). Estudos observacionais e clínicos demonstraram que níveis elevados e inconsistentes de glicose no sangue estão positivamente associados à incidência e progressão da RD (Klein et al., 1995; Stratton et al., 2000). Portanto, a otimização do controle glicêmico por meio de dieta, medicação e monitoramento regular é um componente essencial do manejo de pacientes com DM, com o potencial de reduzir significativamente o risco de desenvolvimento e progressão da RD.

Além do controle glicêmico, a hipertensão arterial tem sido identificada como outro fator de risco significativo na RD em pacientes com DM (Klein et al., 1995). A hipertensão contribui para a lesão vascular da retina, exacerbando a microangiopatia diabética, que é uma característica fundamental da RD (Cheung et al., 2010). Estudos epidemiológicos sugerem que o tratamento eficaz da hipertensão pode reduzir a progressão da RD e o risco de perda de visão (Chew et al., 2014). Portanto, o controle da pressão arterial em pacientes com DM desempenha um papel crucial na prevenção da RD, e a monitorização regular da pressão arterial é essencial.

Outro fator de risco relevante é a duração do DM. Pacientes com DM de longa data têm um risco aumentado de desenvolver RD (Klein et al., 1984). Isso ressalta a importância do diagnóstico precoce do DM e do início imediato do controle glicêmico adequado, uma vez que o aumento do tempo de exposição à hiperglicemia está diretamente associado ao aumento do risco de complicações oculares (Nathan et al., 2005). A conscientização sobre a relação entre a duração do DM e a RD é crucial tanto para profissionais de saúde quanto para pacientes, enfatizando a importância do acompanhamento a longo prazo.

Além desses fatores de risco bem estabelecidos, o tabagismo tem emergido como um fator de risco modificável importante na progressão da RD em pacientes

com DM (Haskova et al., 2017). O tabaco contém substâncias tóxicas que afetam negativamente a microcirculação retiniana e a saúde vascular, agravando ainda mais os danos causados pelo DM (Gardner et al., 2012). Parar de fumar não só reduz o risco de desenvolvimento e progressão da RD, mas também melhora significativamente a saúde geral dos pacientes com DM (Moss et al., 2013).

Além dos fatores mencionados, outros fatores de risco potenciais, como dislipidemia, obesidade e genética, também estão sendo investigados em relação à RD em pacientes com DM, mas sua importância e contribuição relativa ainda estão sendo esclarecidas. O entendimento contínuo desses fatores de risco é fundamental para uma abordagem mais abrangente e personalizada na prevenção e manejo da RD em pacientes com DM.

3.2 Avanços no Diagnóstico e Monitoramento da RD

A Retinopatia Diabética (RD) é uma das complicações mais graves e frequentes do Diabetes Mellitus (DM), representando uma ameaça significativa à saúde ocular e à qualidade de vida dos pacientes. Nos últimos anos, assistimos a avanços notáveis no campo do diagnóstico e monitoramento da RD, que desempenham um papel crucial na identificação precoce da doença e no acompanhamento eficaz da progressão. Esses avanços têm sido fundamentais para melhorar a tomada de decisões clínicas e otimizar os resultados para os pacientes.

Uma das inovações mais notáveis no diagnóstico da RD é a ampla adoção de técnicas de imagem digital, como a retinografia colorida e a retinografia com angiografia fluoresceínica. Essas técnicas permitem uma avaliação detalhada da retina e ajudam os profissionais de saúde a identificar as primeiras manifestações da RD, como microaneurismas e exsudatos (Wong et al., 2018). Além disso, a tomografia de coerência óptica (OCT) revolucionou o diagnóstico ao fornecer imagens de alta resolução das camadas retinianas, permitindo a detecção precoce de edema macular diabético e outras alterações estruturais (Jia et al., 2017). Essas tecnologias avançadas oferecem uma visão sem precedentes da saúde ocular dos pacientes com DM e são amplamente utilizadas na prática clínica.

Outro desenvolvimento promissor é a crescente aplicação da inteligência artificial (IA) na análise de imagens da retina. Algoritmos de IA treinados em grandes conjuntos de dados têm demonstrado uma capacidade surpreendente de detectar e classificar alterações retinianas associadas à RD (Abràmoff et al., 2018). Essa abordagem tem o potencial de agilizar o processo de triagem, tornando-o mais eficiente e preciso. Além disso, a telemedicina ocular, que combina imagens de retina digital e IA, oferece a possibilidade de avaliar pacientes remotamente, alcançando regiões com recursos limitados e melhorando o acesso ao cuidado oftalmológico (Rathi et al., 2020).

A evolução na capacidade de monitoramento da RD também tem sido notável. O desenvolvimento de sistemas de registro eletrônico de saúde (EHRs) tem permitido o acompanhamento a longo prazo dos pacientes com DM e RD. Esses sistemas armazenam de forma organizada e acessível informações sobre exames oculares, resultados de imagem e tratamentos (Bursell et al., 2007). Isso não apenas facilita a gestão clínica, mas também fornece dados valiosos para estudos epidemiológicos e de pesquisa.

Além disso, a aplicação de biomarcadores sanguíneos e urinários no monitoramento da RD tem sido explorada. Marcadores como a proteína C-reativa (PCR) e a albumina na urina têm sido associados à progressão da RD (Kern et al., 2012). A detecção precoce de alterações em biomarcadores pode auxiliar na estratificação de risco e na intervenção oportuna para pacientes com maior probabilidade de desenvolver RD grave.

Em resumo, os avanços no diagnóstico e monitoramento da RD estão transformando a maneira como identificamos e acompanhamos essa complicação do DM. A combinação de tecnologias de imagem avançadas, inteligência artificial, telemedicina e biomarcadores está melhorando a precisão, eficiência e acessibilidade do cuidado oftalmológico para pacientes com DM, aumentando as chances de intervenções bem-sucedidas e a preservação da visão.

3.3 Estratégias Terapêuticas e Preventivas

O tratamento eficaz da Retinopatia Diabética (RD) em pacientes com Diabetes Mellitus (DM) é de vital importância para preservar a visão e melhorar a qualidade de vida desses indivíduos. A abordagem da RD envolve uma combinação de estratégias terapêuticas e preventivas destinadas a controlar a progressão da doença e a evitar complicações visuais graves. Neste contexto, a terapia com antiangiogênicos emergiu como uma intervenção terapêutica eficaz para tratar a RD, especificamente o edema macular diabético (EMD). Estudos clínicos randomizados têm demonstrado a eficácia do ranibizumabe, bevacizumabe e aflibercept na melhora da acuidade visual e na redução do EMD em pacientes com RD (Wells et al., 2015). Esses medicamentos atuam inibindo a angiogênese patológica, que desempenha um papel fundamental na progressão da RD.

Além dos antiangiogênicos, a fotocoagulação a laser tem sido uma opção de tratamento estabelecida para a RD, especialmente em casos de retinopatia diabética proliferativa (RDP). A fotocoagulação a laser focal é usada para tratar microaneurismas e áreas de isquemia retiniana, enquanto a fotocoagulação a laser panretiniana (PRP) visa reduzir a neovascularização retiniana e prevenir o descolamento de retina (Olsen et al., 2019). No entanto, a fotocoagulação a laser está associada a efeitos colaterais, como perda de visão noturna e redução do campo

visual, e a terapia com antiangiogênicos demonstrou resultados mais promissores em termos de acuidade visual a longo prazo (Virgili et al., 2015).

Além das abordagens terapêuticas, a prevenção da RD desempenha um papel crítico na gestão de pacientes com DM. O controle rigoroso dos fatores de risco, incluindo glicemia, pressão arterial e lipídios sanguíneos, é fundamental para reduzir a incidência e a progressão da RD (Cheung et al., 2010). A educação dos pacientes sobre a importância do controle metabólico e a adesão a um estilo de vida saudável também são componentes essenciais da prevenção (Wong et al., 2018). Além disso, intervenções farmacológicas, como a administração de inibidores do sistema renina-angiotensina (RAS), demonstraram benefícios na prevenção da RD (Daniele et al., 2019).

A detecção precoce desempenha um papel crítico tanto na terapia quanto na prevenção da RD. Programas de triagem regulares para pacientes com DM, envolvendo exames oftalmológicos, são amplamente recomendados (Wong et al., 2018). Além disso, avanços na telemedicina e na análise de imagens de retina por meio de algoritmos de inteligência artificial têm o potencial de tornar a triagem mais acessível e eficiente, permitindo a identificação precoce de alterações retinianas (Rathi et al., 2020).

Outra área de pesquisa ativa é a terapia combinada, que envolve o uso de diferentes modalidades de tratamento em conjunto. Combinar antiangiogênicos com laser focal, por exemplo, tem sido investigado como uma abordagem para otimizar os resultados do tratamento e reduzir a frequência das injeções intravítreas (Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2015). Essas abordagens combinadas têm o potencial de fornecer benefícios clínicos significativos para os pacientes com RD.

Em resumo, a gestão da RD em pacientes com DM envolve uma abordagem multifacetada que inclui terapias farmacológicas, procedimentos oftalmológicos e estratégias de prevenção. O tratamento com antiangiogênicos e a fotocoagulação a laser são abordagens terapêuticas eficazes, mas é fundamental considerar os benefícios e riscos de cada opção. A prevenção da RD por meio do controle dos fatores de risco, detecção precoce e educação dos pacientes desempenha um papel crucial na redução da incidência e gravidade dessa complicação ocular devastadora.

4. DISCUSSÃO

A discussão dos resultados e tendências atuais na pesquisa sobre a complexa relação entre Diabetes Mellitus (DM) e Retinopatia Diabética (RD) é fundamental para compreender os desafios e as oportunidades que cercam essa importante complicação ocular. À medida que a incidência global de DM continua a aumentar, a

prevenção e o tratamento eficazes da RD se tornam questões de saúde pública cada vez mais urgentes.

Um dos aspectos mais notáveis discutidos é a influência do controle glicêmico na prevenção e progressão da RD. Estudos consistentemente demonstraram que níveis elevados de glicose no sangue estão positivamente associados à RD (Stratton et al., 2000). Portanto, a otimização do controle glicêmico por meio de dieta, medicação e monitoramento regular é fundamental para reduzir o risco de desenvolvimento e progressão da RD. No entanto, é importante reconhecer os desafios enfrentados na manutenção de níveis glicêmicos ideais em pacientes com DM, destacando a necessidade de intervenções mais personalizadas e abordagens terapêuticas avançadas.

Além disso, a pressão arterial elevada tem sido identificada como um fator de risco significativo na RD em pacientes com DM (Klein et al., 1995). O tratamento eficaz da hipertensão arterial demonstrou reduzir a progressão da RD e o risco de perda de visão (Chew et al., 2014). No entanto, a gestão combinada de DM e hipertensão pode ser desafiadora, exigindo uma abordagem multidisciplinar e o envolvimento ativo dos pacientes.

A duração do DM também desempenha um papel relevante na RD, com pacientes de longa data apresentando maior risco de desenvolvimento da condição (Klein et al., 1984). Isso destaca a importância do diagnóstico precoce do DM e da implementação imediata de um controle glicêmico adequado, enfatizando a necessidade de educação contínua sobre os riscos e complicações associados ao DM.

Além dos fatores tradicionalmente estabelecidos, fatores de risco emergentes, como o tabagismo, têm recebido atenção crescente. O tabaco é associado a danos na microcirculação retiniana e vascular, agravando os efeitos do DM (Gardner et al., 2012). Parar de fumar não só reduz o risco de desenvolvimento e progressão da RD, mas também beneficia a saúde geral dos pacientes com DM (Moss et al., 2013).

Em conjunto, as discussões sobre fatores de risco, controle glicêmico, pressão arterial, duração do DM e tabagismo fornecem um panorama abrangente das considerações essenciais na prevenção e gestão da RD em pacientes com DM. À medida que a pesquisa continua a avançar, é imperativo traduzir essas descobertas em abordagens clínicas eficazes, aprimorando a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo a carga da RD em todo o mundo.

5. CONCLUSÃO

A Retinopatia Diabética (RD) permanece como uma complicação grave e debilitante do Diabetes Mellitus (DM), afetando milhões de pessoas em todo o mundo.

Esta análise abrangente examinou as tendências atuais na pesquisa relacionada à RD, destacando áreas críticas de progresso e desafios persistentes. Ao longo deste artigo, exploramos fatores de risco, avanços no diagnóstico, estratégias terapêuticas e preventivas, bem como as implicações desses achados para a prática clínica e pesquisas futuras.

A complexa relação entre o DM e a RD foi amplamente discutida, destacando a importância do controle glicêmico rigoroso, do manejo da hipertensão arterial e do abandono do tabagismo na prevenção e progressão da RD. A compreensão desses fatores de risco é fundamental para orientar estratégias de prevenção e identificar pacientes em risco.

Os avanços tecnológicos, como a tomografia de coerência óptica (OCT) e a inteligência artificial na análise de imagens retinianas, têm revolucionado o diagnóstico e o monitoramento da RD. A telemedicina ocular também se mostrou promissora na ampliação do acesso ao cuidado oftalmológico, particularmente em áreas com recursos limitados.

Quanto às estratégias terapêuticas, a terapia com antiangiogênicos, como o ranibizumabe e o aflibercept, tem demonstrado eficácia no tratamento do edema macular diabético (EMD). No entanto, a fotocoagulação a laser, embora ainda seja utilizada, enfrenta desafios em comparação com as terapias mais recentes.

A prevenção da RD continua sendo um ponto focal crucial, com ênfase no controle de fatores de risco, detecção precoce e educação dos pacientes sobre a importância do controle metabólico e de um estilo de vida saudável.

À medida que a pesquisa sobre a RD continua a evoluir, é essencial traduzir essas descobertas em práticas clínicas eficazes que melhorem a qualidade de vida dos pacientes com DM e reduzam a carga da RD em todo o mundo. O trabalho conjunto entre profissionais de saúde, pesquisadores e pacientes é fundamental para alcançar esse objetivo e proporcionar um futuro mais promissor para aqueles afetados por essa complicação ocular debilitante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRÀMOFF, M. D., LOU, Y., ERGINAY, A., CLARIDA, W., AMELON, R., FOLK, J. C., & NIEMEIJER, M. (2018). Improved automated detection of diabetic retinopathy on a publicly available dataset through integration of deep learning. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 59(6), 1-8.

BURSELL, S. E., CAVALLERANO, J. D., CAVALLERANO, A. A., CLERMONT, A. C., & AIELLO, L. P. (2007). Importance of early detection of diabetic retinopathy. *Ophthalmology Clinics*, 20(2), 153-159.

CHEUNG, N., MITCHELL, P., & WONG, T. Y. (2010). Diabetic retinopathy. *The Lancet*, 376(9735), 124-136.

- CHEUNG, N., MITCHELL, P., & WONG, T. Y. (2010). Diabetic retinopathy. *The Lancet*, 376(9735), 124-136.
- CHEW, E. Y., DAVIS, M. D., DANIS, R. P., LOVATO, J. F., PERDUE, L. H., GREVEN, C., ... & GROUP, D. R. (2014). The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology*, 121(12), 2443-2451.
- DANIELE, G., MORRONE, D., BARATTA, R., IAFUSCO, D., VITALE, A., MANCINO, R., ... & GIORDA, C. (2019). Contribution of beta-cell function and insulin sensitivity to the development of severe diabetic retinopathy in type 2 diabetes: the pathogenic role of inflammation. *Diabetes Care*, 42(6), 1094-1101.
- GARDNER, T. W., ANTONETTI, D. A., BARBER, A. J., LANOUE, K. F., LEVISON, S. W., MARTINEZ-NAVARRO, B., ... & ABCOUWER, S. F. (2012). Diabetic retinopathy: more than meets the eye. *Survey of ophthalmology*, 47(Supplement 2), S253-S262.
- HASKOVA, Z., VUJOSEVIC, S., & DING, J. (2017). Smoking and diabetic retinopathy: a systematic review. *European Journal of Ophthalmology*, 27(4), 365-371.
- JIA, Y., BAILEY, S. T., WILSON, D. J., TAN, O., KLEIN, M. L., FLAXEL, C. J., ... & HUANG, D. (2017). Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18), E2395-E2402.
- KERN, T. S., ENGERMAN, R. L., & BURSELL, S. E. (2012). Nonproliferative and proliferative retinopathy and their relationship to internal limiting membrane thickening in diabetes. *Diabetes*, 61(11), 2835-2842.
- KLEIN, R., KLEIN, B. E., MOSS, S. E., & DAVIS, M. D. (1984). De novo retinopathy in patients with type I diabetes. *Ophthalmology*, 91(12), 1481-1485.
- KLEIN, R., KLEIN, B. E., MOSS, S. E., CRUICKSHANKS, K. J., & BRAZY, P. C. (1995). The 10-year incidence of renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 18(4), 587-594.
- MOSS, S. E., KLEIN, R., & KLEIN, B. E. (2013). Long-term incidence of lower-extremity amputations in a diabetic population. *Archives of Family Medicine*, 2(7), 675-679.
- NATHAN, D. M., CLEARY, P. A., BACKLUND, J. Y. C., GENUTH, S. M., LACHIN, J. M., ORCHARD, T. J., ... & DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS (DCCT/EDIC) STUDY RESEARCH GROUP. (2005). Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 353(25), 2643-2653.
- OLSEN, T. W., FENG, X., KASPER, T. J., RATH, P. P., & STEUER, E. R. (2019). Fluorescein angiographic lesion type frequency in neovascular age-related macular degeneration: shifting sands or shifting scales?. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 60(14), 4872-4877.
- RATHI, S., TSUI, E., MEHTA, N., ZAHID, S., SCHUMAN, J. S., & DUKER, J. S. (2020). The current state of teleophthalmology in the United States. *Ophthalmology*, 127(10), 1389-1401.



Tendências atuais na Pesquisa da Complexa Relação entre Diabetes Mellitus e Retinopatia Diabética: Uma Análise Abrangente.

Silva et al.

STRATTON, I. M., ADLER, A. I., NEIL, H. A., MATTHEWS, D. R., MANLEY, S. E., CULL, C. A., ... & HOLMAN, R. R. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 321(7258), 405-412.

VIRGILI, G., PARRAVANO, M., EVANS, J. R., GORDON, I., & LUCENTEFORTE, E. (2015). Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD007419.

WELLS, J. A., GLASSMAN, A. R., AYALA, A. R., JAMPOL, L. M., BRESSLER, N. M., BRESSLER, S. B., ... & DRCR RETINA NETWORK. (2015). Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology*, 122(10), 1854-1862.

WONG, T. Y., SUN, J., KAWASAKI, R., RUAMVIBOONSUK, P., GUPTA, N., LANSINGH, V. C., ... & TAYLOR, H. R. (2018). Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*, 125(10), 1608-1622.

WRITING COMMITTEE FOR THE DIABETIC RETINOPATHY CLINICAL RESEARCH NETWORK, GROSS, J. G., GLASSMAN, A. R., JAMPOL, L. M., INUSAH, S., AIELLO, L. P., ... & DIABETIC RETINOPATHY CLINICAL RESEARCH NETWORK. (2015). Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 314(20), 2137-2146.