

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
CURSO DE MEDICINA**

NICOLAS GALVÃO DE MORAES

**PRINCIPAIS FATORES DE RISCO PARA RETINOPATIA DIABÉTICA NA
POPULAÇÃO ADULTA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**PASSO FUNDO - RS
2026**

NICOLAS GALVÃO DE MORAES

**PRINCIPAIS FATORES DE RISCO PARA RETINOPATIA DIABÉTICA NA
POPULAÇÃO ADULTA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de
Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul
(UFFS), Campus Passo Fundo (RS), como
requisito parcial para obtenção do título de Médico.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Daniela de Linhares Garbin Higuchi

Coorientadora: Prof^a Dr^a Shana Ginar da Silva

PASSO FUNDO - RS

2026

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Moraes, Nicolas Galvão de
Principais fatores de risco para retinopatia
diabética na população adulta: Uma revisão sistemática
/ Nicolas Galvão de Moraes. -- 2026.
62 f.:il.

Orientadora: Doutora Daniela de Linhares Garbin
Higuchi

Co-orientadora: Doutora Shana Ginar da Silva
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Passo Fundo, RS, 2026.

1. Fatores de risco para retinopatia diabética. I.
Higuchi, Daniela de Linhares Garbin, orient. II. Silva,
Shana Ginar da, co-orient. III. Universidade Federal da
Fronteira Sul. IV. Título.

Elaborada pelo sistema de Geração Automática de Ficha de Identificação da Obra pela UFFS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

NICOLAS GALVÃO DE MORAES

**PRINCIPAIS FATORES DE RISCO PARA RETINOPATIA DIABÉTICA NA
POPULAÇÃO ADULTA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus Passo Fundo (RS), como requisito parcial para obtenção do título de Médico.

Este Trabalho de Curso foi defendido e aprovado pela banca em 17/06/2026.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Daniela de Linhares Garbin Higuchi
Orientadora

Esp. Diego Ribeiro
Avaliador

Prof^ª. Dr^ª. Daniela Teixeira Borges
Avaliador

APRESENTAÇÃO

O presente Trabalho de Curso (TC) consiste na realização de uma revisão sistemática sobre a relação entre fatores de risco associados ao desenvolvimento da retinopatia diabética na população maior que 18 anos. Foi elaborado pelo acadêmico Nicolas Galvão de Moraes como requisito parcial para a obtenção do título de Médico pela UFFS, campus Passo Fundo (RS) e está em conformidade com as normas do Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS e com o Regulamento de TC do Curso. O trabalho foi orientado pela Prof^a. Dr^a. Daniela de Linhares Garbin Higuchi e tem como coorientadora a Prof^a Dr^a Shana Ginar da Silva, sendo composto pelo projeto de pesquisa, relatório de pesquisa e artigo científico, tendo sido desenvolvido ao longo de três semestre do curso de Medicina da UFFS. A primeira parte consiste no projeto de pesquisa, elaborado durante o componente curricular (CCr) de Trabalho de Curso I, no segundo semestre letivo de 2024. A segunda parte consiste no relatório de pesquisa, compreendendo os detalhes ocorridos desde a conclusão do projeto de pesquisa até a finalização da coleta e da análise de dados, elaborado no primeiro semestre letivo de 2025 no CCr de Trabalho de Curso II. A terceira parte, elaborada no segundo semestre letivo de 2025, no CCr de Trabalho de Curso III, traz o artigo científico, que consiste no resultado da aplicação prática do projeto de pesquisa.

RESUMO

A epidemia global de diabetes mellitus (DM) tem sido acompanhada por um aumento significativo na prevalência de obesidade, especialmente em países desenvolvidos. Ambas as formas da doença levam à hiperglicemia crônica, que contribui para complicações como a retinopatia diabética (RD), uma microangiopatia que danifica os vasos da retina. Sem tratamento adequado, a RD pode evoluir para cegueira, impactando significativamente a qualidade de vida. Estima-se que um terço dos indivíduos com DM desenvolva algum grau de RD, o que ressalta a importância de investigações sobre fatores de risco relacionados a essa condição grave. O presente estudo tem como objetivo geral analisar a prevalência entre os fatores de risco clínico ou metabólico clássico (duração de diabetes, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, dislipidemia e hemoglobina glicada) e o desenvolvimento da retinopatia diabética na população com diabetes mellitus tipo 2 com idade maior que 18 anos, por meio de revisão sistemática de artigos de coorte e caso controle, a qual será conduzida de acordo com o *The PRISMA*. Foram encontrados 31 trabalhos elegíveis para integrar a revisão, sendo todos de delineamento coorte. Dentre os fatores de risco, destacaram-se a hemoglobina glicada e a duração de diabetes, aparecendo como resultados significativos em 22 e 21 artigos respectivamente. Também se notou a variação de achados nos estudos sobre perfil lipídico e obesidade, assim como uma discrepância entre análises univariadas e multivariadas entre os fatores relacionados a pressão arterial.

Palavras-chave: Retinopatia diabética. Diabetes mellitus tipo 2. Fatores de risco. Complicações do diabetes. Adultos.

ABSTRACT

The global epidemic of diabetes mellitus (DM) has been accompanied by a significant increase in the prevalence of obesity, especially in developed countries. Both forms of the disease lead to chronic hyperglycemia, which contributes to complications such as diabetic retinopathy (DR), a microangiopathy that damages the retinal vessels. Without adequate treatment, DR may progress to blindness, significantly impacting quality of life. It is estimated that one third of individuals with DM develop some degree of DR, which highlights the importance of investigations on risk factors related to this severe condition. The present study aims to analyze the prevalence between classic clinical or metabolic risk factors (duration of diabetes, systemic arterial hypertension, obesity, dyslipidemia, and glycated hemoglobin) and the development of diabetic retinopathy in the population with type 2 diabetes mellitus older than 18 years of age, through a systematic review of cohort and case-control articles, which will be conducted according to PRISMA. Thirty-one eligible studies were found to be included in the review, all of them with a cohort design. Among the risk factors, glycated hemoglobin and duration of diabetes stood out, appearing as significant results in 22 and 21 articles, respectively. Variation in findings regarding lipid profile and obesity was also noted, as well as a discrepancy between univariate and multivariate analyses among factors related to blood pressure.

Keywords: Diabetic retinopathy. Type 2 diabetes mellitus. Risk factors. Diabetes complications. Adults.

SUMÁRIO

1INTRODUÇÃO	9
2DESENVOLVIMENTO.....	10
2.1PROJETO DE PESQUISA.....	10
2.1.1Tema	10
2.1.2Problema	10
2.1.3Hipótese.....	11
2.1.4Objetivo	11
2.1.5Justificativa.....	11
2.2REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
3METODOLOGIA.....	18
3.1TIPO DE ESTUDO	18
3.2LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO.....	18
3.3POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	19
3.4CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	19
3.5CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	19
3.6ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	19
3.7EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	20
3.8AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DOS ARTIGOS.....	20
3.9RESULTADOS ESPERADOS	21
3.10ASPECTOS ÉTICOS	21
3.11RECURSOS	21
3.12CRONOGRAMA	22
4REFERÊNCIAS	23
5APÊNDICES.....	27
6RELATÓRIO DE PESQUISA	28
6.1APRESENTAÇÃO	28
6.2DESENVOLVIMENTO	29
6.3CONSIDERAÇÕES FINAIS	29

ARTIGO CIENTÍFICO.....	30
INTRODUÇÃO	31
MÉTODOS.....	32
CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	33
EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	33
RESULTADOS	34
CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS	35
HEMOGLOBINA GLICADA (HBA1C)	38
DURAÇÃO DE DIABETES.....	38
HIPERTENSÃO ARTERIAL	38
ADIPOSIDADE	39
TABAGISMO	39
DISCUSSÃO	54
CONCLUSÃO.....	57
CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
REFERÊNCIAS	58

1 INTRODUÇÃO

É fato que a população mundial vem sofrendo uma epidemia de diabetes mellitus (DM) a qual vem sendo acompanhada lado a lado com o aumento de casos de obesidade, principalmente em sociedades de primeiro mundo (Flegal, 2012). A DM pode ser subdividida em 2 grupos, dos quais temos a DM tipo 1, a qual é uma doença de característica autoimune e costuma afetar a população mais jovem (Bettini e Vignali, 2011) e também a DM tipo 2 que é uma condição crônica de resistência ao hormônio insulina e por isso tende a afetar a população adulta e mais idosa (Mezza, 2019).

Ambos os tipos da enfermidade, mesmo que por etiologias diferentes, tem como resultado a hiperglicemia constante no indivíduo, sendo esse estado, combinado com a ocorrência de dislipidemia, um dos maiores precursores de impacto por incapacidade no mundo (GBD 2019).

Tendo esse parâmetro epidemiológico em vista, se torna crucial debater os principais agravamentos deste quadro na população adulta e idosa.

A retinopatia diabética (RD) é considerada uma microangiopatia, ou seja, uma patologia que afeta os pequenos vasos sanguíneos da retina, que é fomentada pelo trabalho crônico da DM com manutenção temporal de alta porcentagem de hemoglobina glicada (Hainsworth et al., 2019). A RD é amplamente colocada como a doença vascular mais prevalente na retina e se não diagnosticada e tratada precocemente ela tende a ter um prognóstico ruim, podendo levar a cegueira, fato que é o alvo deste estudo (Forrester; Kuffova; Delibegovic, 2020).

Esta enfermidade atua causando danos na parede endotelial dos vasos sanguíneos, facilitando a criação de micro aneurismas e surgimento de pequenas rupturas na barreira hematorretiniana. Com a progressão cronológica, a o aparecimento de capilares mais frágeis na retina, devido a oclusões sanguíneas e também devido a vasoconstrição. Tudo isso, leva a liberação de ocitocinas e proteínas sanguíneas ao local, gerando um importante exsudado (Wong et al., 2016).

Em estágio mais avançado da doença, temos a presença de uma hemorragia vítrea e a finalização se deve por um descolamento da retina, se caracterizando uma grave urgência oftalmológica (Lim, 2019).

Aproximadamente um terço da população mundial portadora de qualquer um dos tipos de DM, tem algum grau, mesmo que pequeno de RD, e desses indivíduos,

um terço tem algum grau de RD que esteja em um nível ameaçador para a visão do portador (Cheung et al. 2010). Este dado, novamente, coloca em evidência a importância de mais estudos sobre essa área de agravamento vascular diabético e o presente estudo tem como objetivo avaliar a relação entre os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento da retinopatia diabética na população portadora de diabetes mellitus tipo 2 com mais de 18 anos.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 PROJETO DE PESQUISA

2.1.1 Tema

Prevalência dos principais fatores de risco associados ao desenvolvimento da retinopatia diabética na população adulta e idosa.

2.1.2 Problema

Qual a prevalência dos principais fatores de risco associados ao desenvolvimento da retinopatia diabética em adultos e idosos.

2.1.3 Hipótese

Os principais fatores de risco associados a retinopatia diabética em pacientes com mais de 18 anos serão obesidade, tempo de hiperglicemia e hipertensão arterial sistêmica.

2.1.4 Objetivo

Identificar a prevalência dos principais fatores de risco associados ao desenvolvimento com

Retinopatia diabética em adultos e idosos portadores de diabetes mellitus tipo 2.

2.1.5 Justificativa

A retinopatia diabética é uma das principais complicações microvasculares do diabetes mellitus, comprometendo pequenos vasos sanguíneos da retina e sendo uma das principais causas de perda visual parcial e cegueira, ou seja, a perda completa da

visão, em adultos em idade produtiva. Com o aumento da prevalência do diabetes globalmente, a retinopatia diabética se tornou um problema de saúde pública de grande relevância. A sua progressão gradual, frequentemente assintomática nas fases iniciais, torna-a uma condição de difícil controle, o que leva muitos pacientes a descobrirem o problema apenas em estágios avançados (Fong, et al, 2003).

Apesar de seu alto potencial devastador, a retinopatia diabética muitas vezes é negligenciada nas avaliações de rotina de pacientes com diabetes mellitus. Essa negligência pode ser atribuída a diversos fatores, como a ausência de sintomas visíveis nas fases iniciais da doença, fato que já foi supracitado e também a falta de conscientização tanto dos pacientes quanto dos profissionais de saúde sobre a importância do acompanhamento oftalmológico regular. Esta problemática é vital, tendo em vista que o diagnóstico precoce da RD, previne formas mais complicadas e até irreversíveis da doença (Nittala, et al, 2014).

A importância deste estudo se torna ainda mais evidente diante da escassez de pesquisas que abordem de forma detalhada a relação entre fatores de risco associados a retinopatia diabética em pacientes maiores que 18 anos. Embora existam numerosos estudos focados na retinopatia diabética como uma complicação do diabetes, poucos se concentram especificamente em seus fatores de riscos na população portadora do tipo 2 da diabetes mellitus.

Estudar a relação entre os fatores de risco com o desenvolvimento da retinopatia diabética é também crucial para compreender os mecanismos patológicos que levam à cegueira no público alvo, e assim disponibilizar mais resultados que ajudem em uma abordagem com maior espectro multidisciplinar para o combate da enfermidade alvo deste estudo.

2.2 REFERENCIAL TEÓRICO

A diabetes mellitus (DM), é uma das doenças crônicas mais importantes da atualidade, no Brasil a prevalência de DM entre pessoas com 56 anos até 64 é de 22,4% e este número cresce bastante em idosos com mais de 65 anos, chegando a passar dos 30% (Vigitel, 2023). Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), a diabetes é a sexta causa de mortalidade nas Américas e foi responsável por mais de 284 mil mortes em 2019. Ainda nesse ano, a estimativa mundial foi de 463 milhões de casos. Com isso, outro fator importante é como isso implica um grande

gasto público com o tratamento e manejo desse número aumentado de pacientes (Paho, 2022).

A DM apresenta duas principais subdivisões distintas, tanto em público predominante, como na formação fisiopatológica da enfermidade. A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é normalmente associada ao acometimento de jovens e crianças sendo um dos distúrbios metabólicos e endócrinos mais prevalentes neste público (Merino et al, 2019). Ela é ocasionada por uma destruição gradativa das células beta do pâncreas, fato que geralmente acontece por etiologia autoimune. Com essa perda celular, há uma drástica diminuição da secreção do hormônio insulina, e portadores de DM1 são “insulo dependentes”, necessitando de uma injeção de reposição hormonal no seu dia a dia. (Danne, 2018).

Apesar de ser deixado um pouco a parte, no Brasil em 2019 foram identificadas perto de 51.500 crianças e adolescentes (0-14 anos) portadoras de DM1 (IDF, 2019). Tal quantificação, nos aponta a importância da prevalência, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), na faixa etária de 0 até 14 anos haviam perto de 48 milhões de pessoas, o que resulta no dado arredondado que a cada 108 crianças e adolescentes desta faixa 1 era atingido pela enfermidade.

A diabetes mellitus 2 (DM2) por sua vez, tem um caráter extremamente relacionado a hábitos de vida e ambientais da população, a fisiopatologia está associada com fatores como o sedentarismo e a obesidade, histórico familiar, pré-diabetes, tabagismo e o próprio envelhecimento, onde esses fatores favorecem significativamente a vulnerabilidade ao DM2 (Vicentin et al, 2020).

Essa enfermidade se deve a uma resistência periférica do organismo para com o hormônio insulina secretado pela parte endócrina do pâncreas, assim a glicose sanguínea não é absorvida pelo tecido muscular e pelo tecido adiposo. Tal fato faz o fígado secretar mais glicose e o pâncreas faz um papel de ainda maior excreção de insulina, assim gradativamente danificando as suas próprias células (Conceição, Silva e Barbosa, 2017).

Os sintomas do DM2 podem incluir sede excessiva, micção frequente, fadiga, visão embaçada, feridas que cicatrizam lentamente e aumento do apetite e suas complicações são bem variadas abrangendo inúmeros âmbitos corporais. As complicações do diabetes mellitus têm sido normalmente divididas em complicações macrovasculares (doenças cardiovasculares) e complicações microvasculares (complicações que afetam o rim, a retina e o sistema nervoso). As complicações do

DM2 são muito comuns, com cerca de metade dos pacientes com DM2 apresentando as complicações microvasculares (Zheng, Ley, Hu, 2018).

Todo adulto com mais de 35 anos deve iniciar rastreio para DM2 mesmo que o tal se encontre assintomático. Ademais se o indivíduo, com menos de 35 anos, for diagnosticado com sobrepeso (IMC > 24,9kg/m) ou com obesidade grau 1 ou maior (IMC > 29,9kg/m) e também estiver sobre o diagnóstico de algum outro fator de risco para o aparecimento de DM, dos quais podemos citar a hipertensão arterial sistêmica (HAS), histórico de doença cardiovascular, HDL abaixo de 35mg/dl, triglicerídeos acima de 250mg/dl ou histórico de DM2 em parente de primeiro grau (ADA PPC, 2024), também deve iniciar o rastreamento para o diagnóstico.

A importância dessa sistemática de identificação se deve a característica do DM2 ser uma doença crônica não transmissível (DCNT) assintomática nas suas fases iniciais. Isso é um fator preocupante, pois o tratamento precoce pode combater inúmeros agravamentos futuros (Guimarães, Takayanagui, 2002).

Segundo as diretrizes brasileiras da diabetes, o diagnóstico de DM deve ser feito de forma laboratorial levando em consideração testes de glicose sanguínea.

Tabela 1 – Critério laboratoriais para diagnóstico de DM e pré-diabetes.

Critérios	Normal	Pré-diabetes	DM
Glicemia em jejum (mg/dl)	<100	100-125	≥ 126
Glicemia ao acaso (mg/dl) + sintomas	-	-	≥ 200
Glicemia de 1 hora no TTGO* (mg/dl)	<155	155-208	≥ 209
Glicemia de 2 horas no TTGO*	<140	140-199	≥ 200
HbA1c (%)	<5,7	5,7-6,4	≥ 6,5

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024.

Nota: *TTGO: teste de tolerância à glicose oral; HbA1c: hemoglobina glicada.

*Considera-se como jejum a cessação de ingesta calórica de 8-12 horas.

Manter a HbA1c dentro da meta é fundamental para garantir uma melhora na qualidade de vida dos portadores, para cada 1% de redução desse índice é apontada uma redução de 14% do risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) e também há uma melhora de 12% na questão do acidente vascular cerebral (AVC), números de grande significância (Holman, et al, 2008).

Um aspecto crucial no tratamento do DM2 é o controle do peso corporal. A obesidade está ligada a piores prognósticos, incluindo o agravamento do controle glicêmico e o aumento da mortalidade. Em contrapartida, a perda de peso em indivíduos obesos ou com sobrepeso resulta em uma melhora significativa no controle glicêmico, além de elevar as chances de remissão do DM2 e diminuir o risco de complicações microvasculares (Lean, et al, 2019). Portanto, a redução do peso excessivo deve ser uma meta constante em todas as etapas do manejo.

O tratamento da DM2 começa majoritariamente com uma mudança em vários hábitos de vida denominada terapia não medicamentosa (TNM), a qual consegue uma ampla melhora quando aderida. Em um estudo analisando 1.263 pacientes com DM2, a prática regular de exercícios foi associada a melhorias metabólicas, incluindo pressão arterial, glicemia e lipídios. O índice de massa corporal (IMC) foi menor no grupo de exercício, indicando benefícios para a saúde do organismo (Noh, et al, 2015).

Uma metanálise que englobou 2208 indivíduos com DM2 avaliou o impacto de atividade físicas de diferentes modalidades e seu impacto na porcentagem de hemoglobina glicada nessas pessoas. Como resultado, tanto os exercícios aeróbicos como os exercícios de resistência e força promoveram uma diminuição de 0,30% da HbA1c (Pan, et al, 2018).

O manejo farmacológico também se mostra de enorme importância, visto que o tratamento é muito mais individualizado, com cada paciente tendo uma demanda de atenção em relação aos ajustes de doses e escolha de classes medicamentosas. O exercício direto do profissional de saúde perante a esse aspecto individual demonstra apresentar boa melhora nos índices de glicemia (Lee, chin, liong, 2018).

Outra questão intrínseca a indivíduos com DM é a dificuldade de uma boa adesão as medidas da TNM e também das farmacológicas, com o fato da cronicidade dessa patologia, esse fator é de suma importância para a melhora clínica e para o não aparecimento de complicações. Tendo isso em vista, medidas aplicadas com o intuito de facilitar a posologia e também, medidas educativas com a população sobre a

vitalidade do manejo, demonstram bons resultados a longo prazo (Chisholm-Burns, et al, 2010).

A Retinopatia diabética é a principal complicação microvascular da diabetes e também é a principal causa de deficiência visual em pacientes entre 25 e 74 anos de idade. A perda visual resulta da progressão da doença e pode ser secundária ao edema macular (espessamento da retina e edema envolvendo a mácula), desenvolvimento de hemorragia de novos vasos, descolamento de retina ou glaucoma neovascular (Silva, Paulo S, 2021).

Estudos demográficos indicam uma mudança no perfil populacional, com declínio da mortalidade, redução da fertilidade e envelhecimento da população. Essas tendências aumentam a prevalência de doenças crônicas e degenerativas, incluindo o diabetes, em todo o mundo. Como resultado, é previsto um aumento de 25% no número de diabéticos com RD nos próximos 10 anos, passando de 103 milhões em 2020 para 130 milhões em 2030 (Winfried, et al, 2020).

A presença de hiperglicemia prolongada, comum ao DM, gera uma série de eventos que afetam o fluxo sanguíneo nos vasos da retina, visto que pequenos vasos sanguíneos são expostos ao dano causado pelo excesso de glicose no organismo, denominando-se Retinopatia diabética. 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. Todos esses 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).

A RD é dividida em duas formas principais: não proliferativa (RDNP) e proliferativa (RDP), nomeada pela ausência ou presença de novos vasos sanguíneos anormais que emanam da retina. A não proliferativa se restringe à retina com espessamento da membrana basal endotelial dos capilares retinianos, microaneurismas e ingurgitamento venoso, cursando com perda da acuidade visual por edema macular e sensação de brilho por dispersão da luz. (Santos, et al, 2021). O edema macular (EM), caracterizado pelo espessamento da retina e acúmulo de líquido na região da mácula, pode surgir em qualquer fase da enfermidade.

A RDNP também é subdividida pela sociedade brasileira de diabetes (SBD, 2024) em RDNP leve, onde são encontrados somente microaneurismas na retina. RDNP moderada, onde são encontrados microaneurismas e outras alterações que não se caracterizam como retinopatia grave. RDNP grave, a qual possui qualquer uma das alterações: A. Hemorragia nos 4 quadrantes, B. Dilatação venosa em ≥ 2 quadrantes e C. Alterações vasculares intrarretinianas em pelo menos 1 quadrante. RDNP muito grave, onde há a presença de 2 das 3 alterações do quadro de RDNP grave.

Na fase proliferativa da retinopatia diabética, a neovascularização ocorre como uma tentativa do organismo de compensar a falta de oxigenação nas áreas isquêmicas da retina. No entanto, os novos vasos sanguíneos formados são frágeis e propensos a hemorragias, o que pode levar ao desenvolvimento de hemorragia vítrea e descolamento da retina (Silva, et al, 2021).

Essas classificações têm sido valiosas para avaliar a eficácia dos tratamentos na literatura e como guias gerais para definir estratégias terapêuticas. Contudo, cada paciente com RD apresenta uma combinação distinta de achados clínicos, sintomas e ritmo de progressão, o que torna necessária uma abordagem de tratamento individualizada para preservar a visão (Fraser, 2020).

O desenvolvimento e a progressão da RD podem estar relacionados a fatores de risco os quais podem ser modificáveis e não modificáveis. Entre os fatores modificáveis, estão a hiperglicemia crônica, hipertensão, dislipidemia e obesidade. Já os fatores não modificáveis incluem o tempo de duração do diabetes, a puberdade e a gravidez (Solomon, et al, 2017). O principal fator relacionado à gravidade e prevalência da retinopatia diabética (RD) é a duração do diabetes, seguido pelo controle insuficiente dos níveis de glicose. Além disso, há uma relação entre o controle inadequado da pressão arterial e o desenvolvimento de RD. A nefropatia diabética também pode contribuir para anormalidades que favorecem o surgimento da retinopatia (Pérez, et al., 2011).

O estado de hiperglicemia crônica resulta em alterações estruturais, funcionais e bioquímicas que alteram o metabolismo celular, o fluxo sanguíneo retiniano e a competência capilar retiniana. Além disso, esse processo mostrou ser fomentado tanto por determinantes genéticos da suscetibilidade individual quanto por fatores aceleradores independentes, como a hipertensão arterial sistêmica (Silva, Paulo S, 2021).

Há maior prevalência de RD em pacientes com IMC acima de 40, configurando obesidade grau III. O excesso de tecido adiposo tem íntima correlação com a fisiopatologia do DM tipo 2, contribuindo para o desenvolvimento de resistência insulínica e falência de células beta no pâncreas. Assim, em um indivíduo obeso, há potencialização da resistência insulínica, o que dificulta o controle glicêmico, criando um território favorável ao desencadeamento dos eventos fisiopatológicos necessários para o estabelecimento da RD (Al-Goblan, Al-Alfi, Khan, 2014).

Evidências sugerem que o controle adequado da pressão arterial e a manutenção da pressão arterial sistólica abaixo de 144 mmHg são eficazes na redução dos danos microvasculares associados à RD. O controle pressórico rigoroso contribui para a diminuição da progressão da doença, já que a hipertensão é um fator de risco significativo para o agravamento das complicações microvasculares, como a RD, (Solomon, et al, 2017).

O diagnóstico da retinopatia diabética envolve uma combinação de exames clínicos e de imagem. A fotografia de fundo de olho é uma ferramenta tradicional que permite a visualização direta das alterações retinianas, como microaneurismas e exsudatos (schmidt-erfurth, et al., 2020). A tomografia de coerência óptica (OCT) oferece uma visão detalhada das camadas da retina e é útil na avaliação do edema macular diabético (Mccarther, et al., 2021). A triagem regular, especialmente em pacientes com diabetes tipo 2, é crucial para a detecção precoce e intervenção, pois permite a identificação de alterações retinianas antes que se tornem severas (Zheng, et al., 2021).

A retinopatia diabética não tem cura, mas é possível controlar a condição e prevenir sua evolução. Segundo a sociedade brasileira de retina e vítreo (2024), as opções de tratamento disponíveis incluem: fotocoagulação a laser, injeção intravítrea de medicamentos anti-inflamatórios, modulação com fármacos antiangiogênicos, cirurgia vítreo-retiniana e implante intravítreo de polímero farmacológico com liberação controlada.

Outra abordagem para tratar a retinopatia diabética é a terapia anti-VEGF, que consiste em injeções mensais ou bimestrais para garantir sua eficácia, uma vez que seu tempo de meia-vida é curto. No entanto, essa intervenção não é amplamente aceita, pois pode causar endoftalmite como efeito colateral e também apresenta um custo elevado, o que limita a adesão dos pacientes a esse tratamento (Wang, Lo, 2018).

Todo isso se torna de suma importância, visto que a deficiência visual e a cegueira estão relacionadas à diminuição da renda, ao acesso restrito à educação e à limitação das oportunidades de emprego, além de estarem associadas a um risco elevado de mortalidade. Na população idosa, a deficiência visual afeta não apenas a qualidade de vida, mas também aumenta a probabilidade de surgimento de comorbidades, comprometimento cognitivo e risco de quedas (Bourne, et al, 2021).

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo do tipo revisão sistemática, o qual será conduzido de acordo com o The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews (PAGE et al., 2020).

3.2 LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO

A pesquisa será conduzida no curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, campus de Passo Fundo (RS), entre março e dezembro de 2025.

3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A pergunta de pesquisa foi estruturada de acordo com a estratégia PECO (Population, Exposure, Comparison, Outcome). A população (P) foi composta por adultos com diabetes mellitus tipo 2. A exposição (E) correspondeu à presença de fatores de risco clínicos e metabólicos clássicos associados ao desenvolvimento da retinopatia diabética. A comparação (C) foi realizada entre indivíduos expostos e não expostos aos fatores de risco investigados. O desfecho (O) considerado foi a presença ou desenvolvimento de retinopatia diabética.

Para a definição da amostra, serão incluídos todos os estudos que atenderem aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos no protocolo desta revisão sistemática.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão para esta revisão serão: (1) Estudos observacionais incluindo, coorte e caso-controle; (2) artigos publicados em Português, inglês e

espanhol; (3) estudos que abrangeram população adulta e idosa (maior ou igual a 18 anos de idade) portadora de diabetes mellitus tipo 2 e que tenham avaliado a prevalência de, pelo menos, um fator de risco clínico ou metabólico clássico (duração de diabetes, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, dislipidemia e hemoglobina glicada) associado a ocorrência da retinopatia diabética.

A seleção dos artigos será realizada em duplicata pela equipe de pesquisa, e casos discrepantes serão ponderados por um terceiro avaliador independente.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos os estudos de revisão sistemática, de delineamento transversal, ecológicos e relato de caso. Ademais, serão invalidados estudos que avaliem apenas a progressão da RD em detrimento ao seu aparecimento.

3.6 ESTRATÉGIA DE BUSCA

As bases de dados a serem utilizadas no estudo correspondem a MEDLINE/Pubmed, Web of Science, e Scopus. A estratégia de busca será realizada individualmente, na interface de cada base de dados, por meio da utilização dos seguintes descritores disponíveis no MeSH:

MEDLINE/Pubmed: ("Diabetic Retinopathy"[MeSH] OR "diabetic retinopathy"[tiab] OR "diabetic macular edema"[tiab]) AND ("Diabetes Mellitus, Type 2"[MeSH] OR "type 2 diabetes mellitus"[tiab] OR T2DM[tiab]) AND ("Risk Factors"[MeSH] OR risk factor*[tiab] OR predictor*[tiab] OR associated[tiab] OR association[tiab]) AND ("Adult"[MeSH] OR "Aged"[MeSH] OR adult*[tiab]).

Web of Science e Scopus: ("Diabetic Retinopathy" OR "diabetic retinopathy" OR "diabetic macular edema") AND ("Diabetes Mellitus, Type 2" OR "type 2 diabetes mellitus" OR T2DM) AND ("Risk Factors" OR risk factor* OR predictor* OR associated OR association) AND ("Adult" OR "Aged" OR adult*).

3.7 EXTRAÇÃO DOS DADOS

A extração de dados dos artigos selecionados deve ser colocada em documento em formato de formulário padrão (Apêndice A). Seus resultados serão

transferidos para o software Excel ®. Tal seleção de dados deve ser reavaliada por um segundo pesquisador, afim de diminuir os vieses de seleção.

As variáveis a serem listadas no apêndice serão:

- 1: Título do trabalho / Digital Object Identifier (DOI)
- 2: Autores
- 3: Local de efetuação, ano de publicação
- 4: Tipo de estudo
- 5: Período de análise
- 6: Tamanho amostral
- 7: Gênero
- 8: Faixa etária
- 9: Fatores de risco avaliados
- 10: Principais resultados

3.8 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DOS ARTIGOS

Os artigos selecionados para leitura na íntegra serão avaliados sobre a sua qualidade conforme método descrito na escala de Newcastle-Ottawa (NOS), ferramenta de avaliação de risco de viés para ensaios clínicos observacionais (STANG, 2010). Os parâmetros da NOS consideram três facetas dos artigos, a saber, seleção, exposição e comparabilidade; sua pontuação resultante varia de 0 a 9, de modo que valores acima de 7 assinalam boa qualidade metodológica.

3.9 RESULTADOS ESPERADOS

Os resultados esperados, se tratando de uma revisão sistemática sobre a relação entre fatores de risco associados à retinopatia diabética na população maior de 18 anos portadora de diabetes mellitus 2, devem identificar os principais fatores que contribuem para a progressão da doença. Espera-se também que esta revisão sistemática revele uma interação complexa entre esses fatores de risco, sugerindo que o risco de da retinopatia diabética não depende de um único elemento, mas sim de uma combinação de múltiplos fatores que exacerbam os danos microvasculares na retina.

3.10 ASPECTOS ÉTICOS

Considerando que este estudo se trata de uma revisão sistemática, ele será desenvolvido com base em dados provenientes de artigos já publicados e revisados pela comunidade científica. Dessa forma, todos os dados utilizados são de fontes que passaram por processos de avaliação e aprovação. De acordo com a Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, pesquisas que utilizam exclusivamente dados secundários, como é o caso de uma revisão sistemática, estão isentas da necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

3.11 RECURSOS

Todos os recursos necessários para o desenvolvimento do projeto ficarão sob responsabilidade do autor, os quais são evidenciados na Tabela 2:

Tabela 2 - Recursos utilizados

Item:	Descrição:	Quantidade:	Valor unitário:	Total:
Caneta	Embalagem com 4	01	R\$9,90	R\$9,90
Notebook Acer Aspire 3	Notebook	01	R\$2.500,00	R\$2.500,00
Folhas sulfite	Embalagem com 500	01	R\$34,90	R\$34,90
IPhone 14 126gb	Celular	01	R\$4.500,00	R\$4.500,00
Valor total: R\$7.044,80				

Fonte: Elaborado pelo autor.

3.12 CRONOGRAMA

Mediante aprovação do projeto de pesquisa, este estudo será encaminhado para registro na base de dados internacional de revisões sistemáticas PROSPERO. A partir de então, a Tabela 3 será contemplado.

Tabela 3 - Cronograma

Etapa realizada:	Mar 25	Abr 25	Mai 25	Jun 25	Jul 25	Ago 25	Set 25	Out 25	Nov 25	Dez 25
Consulta de Literatura	X	X	X	X	X	X				
Orientação	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Seleção de Artigos	X	X	X	X	X					
Extração de Dados		X	X	X	X	X	X			
Divulgação de Resultados										

Fonte: Elaborado pelo autor.

4 REFERÊNCIAS

AGUIAR, G. B. et al. Children with type 1 diabetes mellitus: the experience of disease. ***Revista da Escola de Enfermagem da USP***, v. 55, 2021.

AL-GOBLAN, A. S.; AL-ALFI, M. A.; KHAN, M. Z. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. **Diabetes Metab Syndr Obes**, v. 7, p. 587-591, 2014.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE et al. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes—2024. **Diabetes Care**, v. 47, n. Supplement_1, p. S20–S42, 2024.

BETTINI, M.; VIGNALI, D. A. A. T cell-driven initiation and propagation of autoimmune diabetes. **Current Opinion in Immunology**, v. 23, n. 6, p. 754–760, 2011.

BOURNE R, STEINMETZ JD, FLAXMAN S, BRIANT PS, TAYLOR HR, RESNIKOFF S, et al. Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study. **The Lancet Global Health**. 2021;9(2). DOI: 10.1016/ S2214-109X(20)30425-3

CHEUNG, N.; MITCHELL, P.; WONG, T. Y. Diabetic retinopathy. **Lancet**, v. 376, n. 9735, p. 124–136, 2010.

CHISHOLM-BURNS, M. A.; KIM LEE, J.; SPIVEY, C. A.; SLACK, M.; HERRIER, R. N. US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. **Medical Care**, v. 48, n. 10, p. 923-933, 2010. doi:10.1097/MLR.0b013e3181e57962.

CONCEIÇÃO, R. A.; SILVA, P. N.; BARBOSA, M. L. C. Fármacos para o Tratamento do Diabetes tipo II: uma visita ao passado e um olhar para o futuro. **Rev Virtual Quim.**, v. 9, n. 2, p. 514-534, 2017.

DANNE, T. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. **Pediatric Diabetes**, v. 19 Suppl 27, p. 115–135, 2018.

Diseases and Injuries Collaborators. Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators**. v. 396, p. 1204–1222, 1990.

FLEGAL, K. M. et al. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. **JAMA**, v. 307, n. 5, p. 491, 2012.

FONG DS, AIELLO L, GARDNER TW, et al. Diabetic Retinopathy. **Diabetes Care**. 2003;26:226-9.

FORRESTER, J. V.; KUFFOVA, L.; DELIBEGOVIC, M. The role of inflammation in diabetic retinopathy. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 2020.

FRASER, C. E.; D'AMICO, D. J. Retinopatia diabética: classificação e características clínicas. **UpToDate**. Outubro 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diabetic-retinopathy-classification-and-clinical->

features?search=retinopatia%20diabetica&source=search_result&selectedTitle=2~104&usage_type=default&display_rank=2. Acesso em: setembro 2023.

GUIMARÃES, F. P. de M.; TAKAYANAGUI, A. M. M. Orientações recebidas do serviço de saúde por pacientes para o tratamento do portador de diabetes mellitus tipo

2. **Revista de Nutrição**, v. 15, n. 1, p. 37–44, 2002.

HAINSWORTH, D. P. et al. Risk factors for retinopathy in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC study. **Diabetes Care**, v. 42, n. 5, p. 875–882, 2019.

HOLMAN, R. R.; PAUL, S. K.; BETHEL, M. A.; MATTHEWS, D. R.; NEIL, A. W. 10-year *follow-up* of intensive glucose control in type 2 diabetes. **N Engl J Med.**, v. 359, p. 1577–1589, 2008.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes Atlas*. 9. ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2019.

LEAN, M. E. J.; LESLIE, W. S.; BARNES, A. C.; BROSAN, N.; THOM, G.; MCCOMBIE, L.; et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. **Lancet Diabetes Endocrinol.**, v. 7, p. 344–355, 2019.

LEE YK, CHIN TY, LIONG ML. Impact of Pharmacist-Managed Diabetes Mellitus Clinic in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**. 2018;24(11):1151-1159. doi:10.18553/jmcp.2018.24.11.1151

LIM, J. I. Diabetic retinopathy. Em: YANOF, M.; DUKER, J. S. (Eds.). **Ophthalmology**. [s.l.] Elsevier, 2019.

LIN, K.-Y. et al. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 12, n. 8, p. 1322–1325, 2021.

MCCARTER, R. J.; SHAW, J. E.; PETERS, K. M. Impact of regular eye screening on diabetic retinopathy outcomes. **Clinical Diabetes**, v. 39, n. 3, p. 278–287, 2021.

MERINO MFG, OLIVEIRA RR, SILVA PLAR, CARVALHO MDB, PELLOSO SM, HI

GARASHI IH. Hospitalization and mortality by diabetes mellitus in children: analysis of temporal series. **Rev Bras Enferm**. 2019;72 Suppl 3:147-53. doi: 10.1590/0034-7167-2018-0299

MEZZA, T. et al. B-cell fate in human insulin resistance and type 2 diabetes: A perspective on islet plasticity. **Diabetes**, v. 68, n. 6, p. 1121–1129, 2019.

NEVES, R. G. et al. Complicações por diabetes mellitus no Brasil: estudo de base nacional, 2019. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 28, n. 11, p. 3183–3190, 2023.

NITTALA MG, et al. Risk factors for proliferative diabetic retinopathy in a latino American population. **Retina**, 2014; 34(8): 1594-1599.

NOH, J.-W. et al. Exercise is associated with metabolism regulation and complications in Korean patients with type 2 diabetes. **Journal of Physical Therapy Science**, v. 27, n. 7, p. 2189–2193, 2015. doi:10.1589/jpts.27.2189.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Panorama of Diabetes in the Americas. Washington, D.C.: PAHO; 2022. doi:10.37774/9789275126332

PAN B, GE L, XUN Y-Q, CHEN Y-J, GAO C-Y, HAN X, et al. Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. **Int J Behav Nutr Phys Act**. 2018 Jul 25;15(1):72.

PÉREZ, A. H. et al. Factores de riesgo en el desarrollo de la retinopatía diabética. **Revista Cubana de Oftalmología**, v. 24, n. 1, p. 86-99, 2011.

SCHMIDT-ERFURTH, U.; BAKRI, S. J.; LOEWENSTEIN, A. Anti-VEGF Therapy for Diabetic Retinopathy: A Comprehensive Review. **Ophthalmology**, v. 127, n. 4, p. 569- 584, 2020

SILVA, P. S.; CAVALLERANO, J. D.; SUN, J. K. Role of intravitreal corticosteroids in the management of diabetic retinopathy. **American Journal of Ophthalmology**, v. 225, p. 232-245, 2021.

SILVEIRA, V. D. et al. Atualizações no manejo de retinopatia diabética: revisão de literatura. **Acta Medica - Ligas Acadêmicas**, v. 39, n. 1, p. 293-306, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**: 2023. 1. ed. São Paulo: Clannad, 2023

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.

VICENTIN, D. V.; BRAGA, E. R. S.; GOMES, J. V.; MAIA, Y. L. M.; PAIVA, C. C. S.; SANTOS, S. O. Prevenção e tratamento do pé diabético: uma revisão. **Revista Ref Saude-FESGO**, v. 3, n. 2, p. 85-90, 2020.

WANG W, LO ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. **Int J Mol Sci**. 2018 Jun 20;19(6):1816. doi: 10.3390/ijms19061816. PMID: 29925789; PMCID: PMC6032159.

WINFRIED, A. M. et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group. **Eye**, v. 34, n. S1, p. 1–51, 2020.

ZHENG, Y.; HE, M.; XU, L. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. ***Journal of Diabetes Research***, v. 2020, p. 7435178, 2020.

5 APÊNDICES

Apêndice A – Ficha de extração do estudo

Tabela 4 – Ficha de extração do estudo

Título do artigo, Digital Object Identifier (DOI)	Autores	Local de efetuação, ano de publicação	Tipo de estudo	Período de análise	Tamanho amostral	Gênero	Faixa etária	Fatores de risco avaliados	Principais resultados
Artigo 1									
Artigo 2									
Artigo 3									
Artigo 4									
Artigo 5									

Fonte: Elaborado pelo autor

6 RELATÓRIO DE PESQUISA

6.1 APRESENTAÇÃO

Como proposto no Componente Curricular Trabalho de Curso I, no primeiro semestre de 2025 foi desenvolvido o projeto de pesquisa intitulado “Prevalência dos principais fatores de risco associados ao desenvolvimento da cegueira em indivíduos com a retinopatia diabética: uma revisão sistemática”. O presente trabalho objetivou identificar os fatores de risco mais prevalentes na população a retinopatia diabética.

A formação da pergunta de pesquisa seguiu a estratégia PECO (acrônimo para população/pacientes; E: exposição; C: comparação/controle; O: desfecho/outcome), com a população se restringindo a casos retinopatia diabética em indivíduos portadores de diabetes mellitus tipo 2 maiores de 18 anos, com a intervenção sendo a retinopatia diabética sendo comparada com seus diversos fatores de risco. Seu desfecho será analisado conforme a presença da retinopatia diabética concomitante com cada fator de risco.

Optou-se por uma busca nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science. A fim de assegurar o rigor metodológico e científico, a revisão sistemática foi conduzida de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) e o estudo foi registrado na base de dados internacional de revisões sistemáticas PROSPERO no dia 04 de março de 2026 sobre o código: CRD420261332051.

6.2 DESENVOLVIMENTO

A revisão sistemática proposta no componente curricular de TCC I passou por algumas adaptações descritas a seguir:

Foi ajustado a estratégia de busca, com a definição de uma estratégia de busca expandida, a qual estará disponível no Prospero. A estratégia MeSH definida está descrita a seguir: ("Diabetic Retinopathy"[MeSH] OR "diabetic retinopathy"[tiab] OR "diabetic macular edema"[tiab]) AND ("Diabetes Mellitus, Type 2"[MeSH] OR "type 2 diabetes mellitus"[tiab] OR T2DM[tiab]) AND ("Risk Factors"[MeSH] OR risk

factor*[tiab] OR predictor*[tiab] OR associated[tiab] OR association[tiab]) AND ("Adult"[MeSH] OR "Aged"[MeSH] OR adult*[tiab]).

Houve ajustes nos formulários a serem utilizados na extração dos dados, de modo a facilitar a extração dos dados sem, contudo, haver redução nos dados que serão efetivamente extraídos.

O cronograma de execução da pesquisa foi modificado em consequência da submissão ao Prospero e para adequar ao resultado obtido com a estratégia de busca expandida e, com isso, o período de seleção dos artigos foi estendido até março de 2026, período no qual também foi finalizado a extração dos dados e iniciado a análise de dados.

A análise PICO foi modificada para PECO, devido ao trabalho atuar apenas com exposição e não com intervenção. Sendo excluídos trabalhos transversais para dar maior credibilidade a análises temporais, pois se trata de um artigo sobre fatores de riscos majoritariamente crônicos.

6.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao final, o artigo seguiu com o título de: “Principais fatores de risco para a retinopatia diabética na população adulta: uma revisão sistemática”. Por fim o artigo foi redigido com as normas da Revista Brasileira de Oftalmologia (disponível em <http://rbojournal.org>).

As revisões sistemáticas desempenham um papel essencial na medicina baseada em evidências, pois permitem a análise e a integração de resultados de diversos estudos. Essa síntese de dados promove a construção de níveis mais elevados de evidência, facilitando a compreensão de diferentes condições clínicas e influenciando diretamente a tomada de decisão na prática médica.

7 ARTIGO CIENTÍFICO

PRINCIPAIS FATORES DE RISCO PARA RETINOPATIA DIABÉTICA NA POPULAÇÃO ADULTA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

MAIN RISK FACTORS FOR DIABETIC RETINOPATHY IN THE ADULT POPULATION: A SYSTEMATIC REVIEW

Nicolas Galvão de Moraes¹
Profª Drª Daniela de Linhares Garbin Higuchi²
Profª Drª Shana Ginar da Silva³

¹Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil

²Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil

³Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil

Autor correspondente: Nicolas Galvão de Moraes –
nicolas.demoraes@estudante.uffs.edu.br

RESUMO

A epidemia global de diabetes mellitus (DM) tem sido acompanhada por um aumento significativo na prevalência de obesidade, especialmente em países desenvolvidos. Ambas as formas da doença levam à hiperglicemia crônica, que contribui para complicações como a retinopatia diabética (RD), uma microangiopatia que danifica os vasos da retina. Sem tratamento adequado, a RD pode evoluir para cegueira, impactando significativamente a qualidade de vida. Estima-se que um terço dos indivíduos com DM desenvolva algum grau de RD, o que ressalta a importância de investigações sobre fatores de risco relacionados a essa condição grave. O presente estudo tem como objetivo geral analisar a prevalência entre os fatores de risco clínico ou metabólico clássico (duração de diabetes, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, dislipidemia e hemoglobina glicada) e o desenvolvimento da retinopatia diabética na população com diabetes mellitus tipo 2 com idade maior que 18 anos, por meio de revisão sistemática de artigos de coorte e caso controle, a qual foi conduzida de acordo com o The PRISMA. Foram encontrados 31 trabalhos elegíveis para integrar a revisão, sendo todos de delineamento coorte. Dentre os fatores de risco, destacaram-se a hemoglobina glicada e a duração de diabetes, aparecendo como resultados significativos em 22 e 21 artigos respectivamente. Também se notou a variação de achados nos estudos sobre perfil lipídico e obesidade, assim como uma discrepância entre análises univariadas e multivariadas entre os fatores relacionados a pressão arterial.

Palavras-chave: Retinopatia diabética. Diabetes mellitus tipo 2. Fatores de risco. Complicações do diabetes. Adultos.

ABSTRACT

The global epidemic of diabetes mellitus (DM) has been accompanied by a significant increase in the prevalence of obesity, especially in developed countries.

Both forms of the disease lead to chronic hyperglycemia, which contributes to complications such as diabetic retinopathy (DR), a microangiopathy that damages the retinal vessels. Without adequate treatment, DR may progress to blindness, significantly impacting quality of life. It is estimated that one third of individuals with DM develop some degree of DR, which highlights the importance of investigations on risk factors related to this severe condition. The present study aims to analyze the prevalence between classic clinical or metabolic risk factors (duration of diabetes, systemic arterial hypertension, obesity, dyslipidemia, and glycated hemoglobin) and the development of diabetic retinopathy in the population with type 2 diabetes mellitus older than 18 years of age, through a systematic review of cohort and case-control articles, which was conducted according to PRISMA. Thirty-one eligible studies were found to be included in the review, all of them with a cohort design. Among the risk factors, glycated hemoglobin and duration of diabetes stood out, appearing as significant results in 22 and 21 articles, respectively. Variation in findings regarding lipid profile and obesity was also noted, as well as a discrepancy between univariate and multivariate analyses among factors related to blood pressure.

Keywords: Diabetic retinopathy. Type 2 diabetes mellitus. Risk factors. Diabetes complications. Adults.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus representa um dos principais desafios de saúde pública da atualidade. Segundo a 11^a edição do *IDF Diabetes Atlas*, estimou-se que 589 milhões de adultos de 20 a 79 anos viviam com diabetes no mundo em 2024, correspondendo a 11,1% dessa população, com projeção de aumento para 853 milhões até 2050¹.

Entre as complicações crônicas do diabetes, a retinopatia diabética destaca-se como uma das mais frequentes alterações microvasculares e como importante causa de perda visual e cegueira evitável em adultos em idade produtiva.^{2,3} A doença decorre de alterações progressivas da microcirculação retiniana induzidas pela hiperglicemia crônica, com quebra da barreira hematorretiniana, formação de microaneurismas, aumento da permeabilidade vascular, isquemia e, em fases mais avançadas, neovascularização e edema macular diabético.^{2,4}

Estima-se que aproximadamente um terço das pessoas com diabetes apresente algum grau de retinopatia diabética, e cerca de 10% desenvolva formas ameaçadoras à visão⁵. Além do impacto oftalmológico, a retinopatia diabética reflete

pior controle metabólico e maior carga de doença sistêmica, reforçando sua relevância clínica e epidemiológica.^{3, 5}

A ocorrência e a progressão da retinopatia diabética estão associadas a múltiplos fatores de risco. Entre os mais consistentemente descritos na literatura destacam-se maior duração do diabetes, hiperglicemia crônica, níveis elevados de hemoglobina glicada e hipertensão arterial; em alguns contextos, também têm sido observadas associações com obesidade, dislipidemia e nefropatia.^{2, 3, 6} Apesar disso, a magnitude e a consistência dessas associações variam entre os estudos, especialmente em populações com diabetes mellitus tipo 2, o que justifica a síntese sistemática das evidências disponíveis.^{3, 6}

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo analisar, por meio de revisão sistemática, a prevalência dos principais fatores de risco associados ao desenvolvimento da retinopatia diabética em indivíduos adultos com diabetes mellitus tipo 2.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática conduzida de acordo com as recomendações do PRISMA 2020⁷, com protocolo previamente registrado na base internacional PROSPERO sob o número CRD420261332051. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Web of Science e Scopus, utilizando descritores controlados do *follow-up* (MeSH) e termos livres relacionados à retinopatia diabética, diabetes mellitus tipo 2 e fatores de risco, combinados por operadores booleanos. Estratégias de busca equivalentes foram adaptadas para cada base de dados.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes, inicialmente por meio da triagem de títulos e resumos e, posteriormente, pela leitura do texto completo. Eventuais divergências foram resolvidas por consenso ou pela consulta a um terceiro revisor.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Incluíram-se estudos observacionais do tipo coorte e caso-controle que avaliaram adultos com idade igual ou superior a 18 anos, diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2, e que analisaram a associação entre retinopatia diabética e pelo menos um fator de risco clínico ou metabólico, incluindo duração do diabetes, hipertensão

arterial sistêmica, obesidade, dislipidemia ou níveis de hemoglobina glicada. Foram considerados artigos publicados nos idiomas inglês, português ou espanhol. Excluíram-se estudos de delineamento transversal, ecológicos, relatos de caso e revisões, bem como aqueles que avaliaram exclusivamente a progressão da retinopatia diabética sem considerar sua ocorrência.

EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Inicialmente, os estudos foram identificados nas bases de dados selecionadas por meio da utilização dos seguintes descritores disponíveis no MeSH:

MEDLINE/Pubmed: ("Diabetic Retinopathy"[MeSH] OR "diabetic retinopathy"[tiab] OR "diabetic macular edema"[tiab]) AND ("Diabetes Mellitus, Type 2"[MeSH] OR "type 2 diabetes mellitus"[tiab] OR T2DM[tiab]) AND ("Risk Factors"[MeSH] OR risk factor*[tiab] OR predictor*[tiab] OR associated[tiab] OR association[tiab]) AND ("Adult"[MeSH] OR "Aged"[MeSH] OR adult*[tiab]).

Web of Science e Scopus: ("Diabetic Retinopathy" OR "diabetic retinopathy" OR "diabetic macular edema") AND ("Diabetes Mellitus, Type 2" OR "type 2 diabetes mellitus" OR T2DM) AND ("Risk Factors" OR risk factor* OR predictor* OR associated OR association) AND ("Adult" OR "Aged" OR adult*).

Em seguida, os registros obtidos foram exportados para o *Rayyan*, um software gratuito de gerenciamento de referências.

A extração dos dados foi realizada por meio de um formulário padronizado previamente elaborado, contemplando as seguintes variáveis: título do estudo e respectivo DOI, autores, local de realização e ano de publicação, tipo de estudo, período de análise, tamanho da amostra, características da população (incluindo idade e sexo), fatores de risco avaliados e principais resultados. Os dados extraídos foram organizados em uma planilha eletrônica para posterior análise, sendo revisados por um segundo pesquisador com o objetivo de reduzir possíveis vieses de extração.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por meio da escala de Newcastle-Ottawa Scale (NOS)⁸ aplicada a estudos observacionais, a qual considera três domínios principais: seleção, comparabilidade e exposição, com pontuação variando de 0 a 9. Estudos com pontuação superior a 7 foram considerados de alta qualidade metodológica. Por se tratar de uma revisão sistemática baseada exclusivamente em dados secundários provenientes de estudos previamente

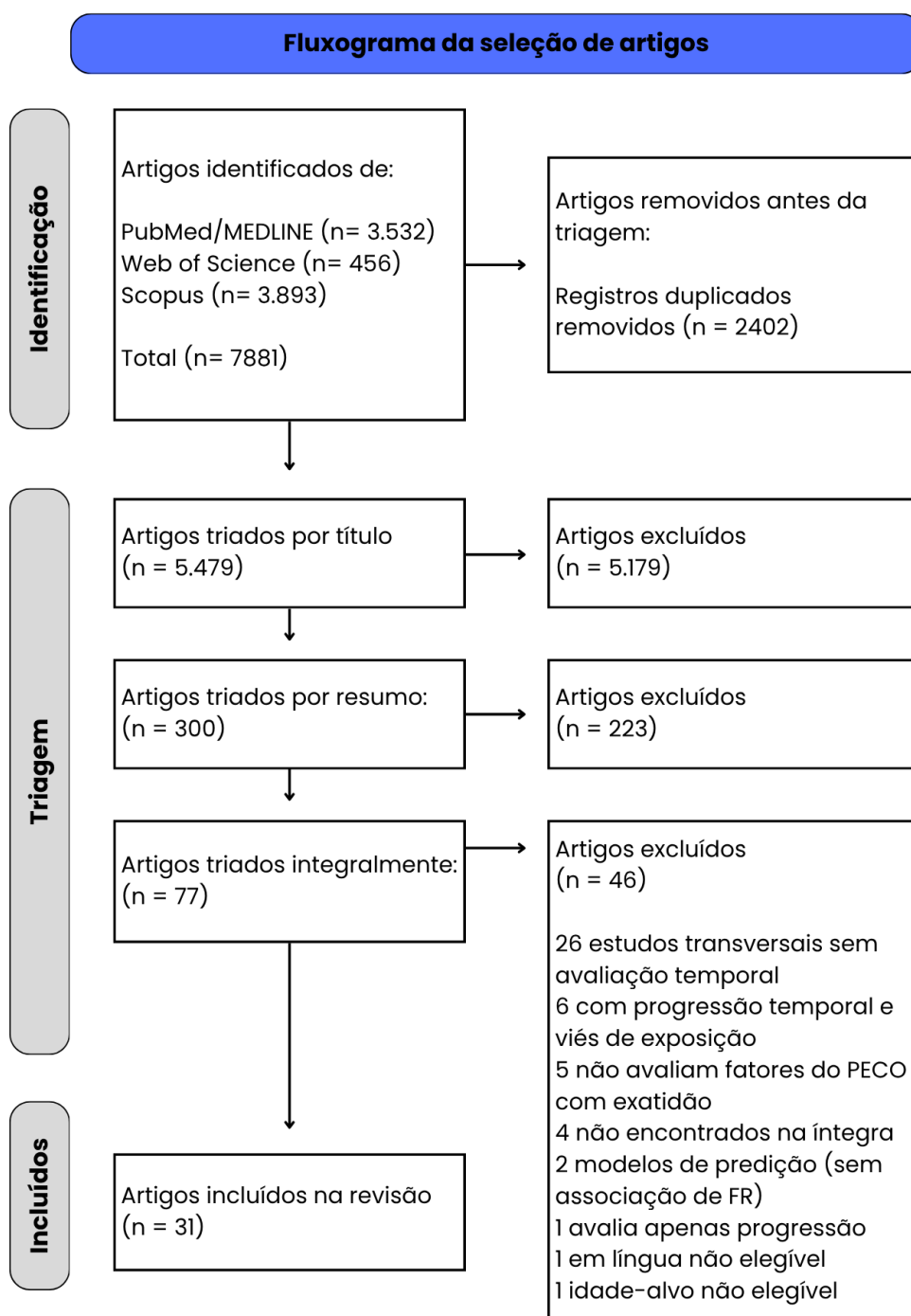
publicados, o presente estudo está dispensado de apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Foram identificados um total de 7.881 artigos nas bases de dados MEDLINE/PubMed (3.532), Scopus (3.893) e Web of Science (456). Após a remoção das duplicatas (n=2.402), permaneceram 5.479 artigos para a etapa de triagem de títulos, dos quais 300 foram selecionados para análise de resumos.

Após essa etapa de triagem, e de acordo com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, 77 artigos foram considerados elegíveis para leitura na íntegra. Ao final da avaliação dos textos completos, 31 estudos foram incluídos na presente revisão sistemática e submetidos à análise da qualidade metodológica.

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos artigos



Fonte: Elaborado pelo autor

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Foram analisados 31 estudos observacionais, todos estes seguindo o delineamento coorte, incluindo modelos prospectivos e retrospectivos. Esses estudos abrangeram tanto populações de base hospitalar quanto populacional.

Os estudos incluídos na presente revisão sistemática abrangeram um total de 1.264.099 participantes, com ampla variação no tamanho amostral entre as diferentes coortes analisadas, em especial, observa-se que a maior parte dessa amostra foi

proveniente de um único estudo de grande porte, responsável por 1.126.231 participantes incluídos na análise.⁹ As publicações ocorreram em um intervalo temporal extenso, compreendendo o período de 1990 a 2026, sendo 11 deles com publicação feita nos últimos 5 anos, destacando a presença de dados atualizados. Em relação à origem geográfica, os estudos foram conduzidos em diferentes regiões do mundo, incluindo países da Ásia, Europa e América, refletindo a diversidade populacional e epidemiológica na investigação dos fatores de risco associados à retinopatia diabética.

Os fatores de risco mais frequentemente avaliados nos estudos incluídos foram relacionados ao controle metabólico e às características clínicas do diabetes mellitus tipo 2, sendo a hemoglobina glicada, duração de diabetes, hipertensão arterial, adiposidade (grupo de análises ligadas à obesidade, índice de massa corporal e circunferência abdominal) e tabagismo os fatores a serem melhor avaliados neste artigo.

A hemoglobina glicada (HbA1c), como marcador de controle glicêmico, foi o fator mais investigado, estando presente em 28 dos 31 estudos analisados, sendo em 22 (78,57%) destes trabalhos, encontrada associação significativa com o aparecimento da RD. Em seguida, destacou-se a duração do diabetes, avaliada em 27 estudos, com 21 (77,78%) destes, mostrando resultados estatísticos relevantes, evidenciando sua função na ocorrência da retinopatia diabética. A pressão arterial, considerando conjuntamente os valores de pressão arterial sistólica e diastólica ou o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, foi analisada em 25 estudos, reforçando seu papel como importante fator de risco associado. Outros fatores também apresentaram frequência relevante, embora em menor número de estudos. Alterações no perfil lipídico, incluindo colesterol total, frações lipoproteicas e triglicerídeos, foram investigadas em 20 estudos, enquanto o índice de massa corporal e a presença de obesidade foram avaliados em 18 estudos, tendo estes dois últimos fatores de risco, resultados mais divergentes em comparação com os fatores mais analisados.

Figura 2 - Frequência de fatores de risco.

FATOR DE RISCO		Nº DE ESTUDOS QUE AVALIARAM O FATOR	Nº DE ESTUDOS COM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA (MODELO MULTIVARIADO/FINAL)
	Hemoglobina glicada (HbA1c)	28	22
	Duração do diabetes	27	21
	Pressão arterial / hipertensão arterial	25	13
	Idade	22	9
	Perfil lipídico	20	7
	Índice de massa corporal / obesidade	18	5
	Sexo	17	3
	Tratamento do diabetes / uso de insulina	15	8
	Glicemia de jejum	14	4
	Albuminúria / função renal	13	8
	Tabagismo	9	1
	Atividade física	6	1
	Consumo de álcool	5	0
	Circunferência abdominal	5	2
	Escolaridade / nível socioeconômico (inclui educação intermediária)	5	2
	Variabilidade da pressão arterial	3	3
	Biomarcadores genéticos	2	2
	Rigidez arterial	1	1
	Velocidade da onda de pulso	1	1

Fonte: Elaborado pelo autor

Para a classificação de estudos com resultado significativo no fator de risco, foram priorizadas as associações provenientes de modelos multivariados nos trabalhos que possuíam esta interpretação, uma vez que essas análises permitem maior controle de fatores de confusão e fornecem estimativas mais robustas da associação independente entre os fatores de risco e a retinopatia diabética. Essa diferença foi particularmente evidente para fatores como hipertensão arterial e índice de massa corporal, frequentemente associados ao desfecho em análises univariadas, mas que perderam significância após segunda análise.

A avaliação da qualidade metodológica foi realizada por meio da NOS, que analisa estudos observacionais a partir de três domínios principais: seleção da amostra (até 4 pontos), comparabilidade entre os grupos (até 2 pontos) e avaliação do desfecho ou exposição (até 3 pontos), totalizando até 9 pontos. Entre os 31 estudos incluídos, 18 obtiveram pontuação máxima (9 pontos), 5 estudos alcançaram 8 pontos, 4 estudos apresentaram 7 pontos e 4 estudos receberam 6 pontos. Considerando como alta qualidade metodológica apenas estudos com pontuação superior a 7, 23 estudos (74,2%) foram classificados como de alta qualidade, enquanto 8 estudos (25,8%) foram considerados de qualidade moderada, não havendo estudos classificados como de baixa qualidade, ou seja, menor que 5 pontos na escala.

HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1c)

A HbA1c foi o fator de risco mais consistentemente associado ao desenvolvimento da retinopatia diabética entre os estudos revisados, permanecendo significativa na maioria dos modelos multivariados. As magnitudes de associação variaram de efeitos mais modestos, como HR 1,067 em idosos taiwaneses¹⁰, até associações muito expressivas, como RR 8,3 (IC 95% 3,7–18,6) aos 5 anos de seguimento em Bangladesh¹¹. Também foram observadas associações robustas em diferentes contextos populacionais, como HR 4,32 (IC95% 2,52–7,40) para HbA1c $\geq 9,0\%$ na Coreia do Sul¹²; RR 1,77 (IC 95% 1,56–2,01) para HbA1c média durante o seguimento, no Japão¹³. Além disso, também foi observado aumento progressivo do risco com HbA1c entre 58–70 mmol/mol ($\sim 7,5$ – $8,6\%$) (OR 2,23) e >70 mmol/mol ($>8,6\%$) (OR 2,60), reforçando um padrão dose-resposta¹⁴. Em conjunto, esses achados sustentam a HbA1c elevada como um dos marcadores mais sólidos e reproduzíveis de risco para retinopatia diabética nos estudos de coorte incluídos.

DURAÇÃO DE DIABETES

A duração do diabetes mellitus demonstrou associação consistente com o desenvolvimento da retinopatia diabética, especialmente em pacientes com maior tempo de exposição à doença. Em uma coorte prospectiva sul-coreana, indivíduos com duração do diabetes entre 5 e <10 anos apresentaram risco 50% maior de desenvolver retinopatia diabética (HR 1,50; IC95% 1,09–2,06), enquanto aqueles com duração ≥ 10 anos apresentaram quase o dobro do risco (HR 1,98; IC95% 1,43–2,73)¹², em comparação com a população controle.

HIPERTENSÃO ARTERIAL

A pressão arterial apresentou associação mais heterogênea com a retinopatia diabética do que HbA1c e duração do diabetes. Entre os estudos com resultado positivo, a pressão arterial sistólica associou-se ao aparecimento de retinopatia diabética, com HR 1,03 (IC95% 1,01–1,04; $p=0,001$)¹⁵, já em um outro estudo, PAS ≥ 140 mmHg elevou o risco em diferentes horizontes temporais, alcançando RR 1,7 (IC 95% 1,0–2,6) em 5 anos e RR 2,6 (IC 95% 2,1–3,2) em 15 anos¹¹. Além disso, também foi observada associação independente para pressão arterial diastólica cumulativa (HR 1,36; IC95% 1,14–1,61; $p=0,001$)¹⁶, reforçando a relevância do componente diastólico em coortes de maior risco. Por outro lado, vários estudos não

confirmaram essa associação após ajuste multivariado. Em uma coorte coreana, a hipertensão não permaneceu significativa, com HR 0,92 ($p=0,559$)¹², e não foi observada associação significativa entre pressão arterial sistólica e retinopatia diabética em alguns modelos ajustados (OR 1,00; $p=0,672$)¹⁷. Em um estudo taiwanês os valores médios lineares de PAS e PAD não diferiram entre os grupos; contudo, quando a pressão foi analisada de forma não linear e pela variabilidade entre visitas, surgiram associações importantes, como OR ajustado 1,108 para a variabilidade da PAS, 1,111 para a da PAD, 1,085 para a da PAM e 1,133 para a da pressão de pulso, todos com $p<0,001$ ¹⁸.

ADIPOSIDADE

O índice de massa corporal (IMC), a obesidade e os marcadores de adiposidade central apresentaram resultados heterogêneos entre os estudos incluídos. Observou-se associação inversa entre IMC elevado e incidência de retinopatia diabética, com redução significativa do risco tanto para retinopatia incidente (RR 0,31; IC 95% 0,26–0,38; $p<0,001$) quanto para retinopatia ameaçadora à visão (RR 0,22; IC 95% 0,11–0,43; $p<0,001$)¹⁹, enquanto a relação cintura-quadril demonstrou associação positiva independente com o desfecho (RR 1,47; IC 95% 1,27–1,71; $p<0,001$)¹⁹. Outro trabalho proveniente do Irã, também identificou menor risco de retinopatia grave em indivíduos obesos, com HR 0,48 (IC 95% 0,27–0,83)²⁰. Em contrapartida, diversos estudos não confirmaram associação independente entre IMC e retinopatia diabética após ajuste multivariado.

TABAGISMO

O tabagismo apresentou resultados inconsistentes entre os estudos incluídos, com perda frequente de significância após ajuste para fatores de confusão nos modelos multivariados. Em análises univariadas, alguns estudos observaram associação positiva entre tabagismo e desenvolvimento de retinopatia diabética, em que fumantes apresentaram incidência 1,41 vezes maior de retinopatia em comparação aos não fumantes, embora sem significância estatística (RR 1,41; IC 95% 0,62–3,23; $p>0,05$)²¹. Também houve associação inicial entre tabagismo e maior incidência de retinopatia diabética; entretanto, após ajuste para duração do diabetes, controle glicêmico e outros fatores metabólicos, o tabagismo deixou de permanecer como preditor independente do desfecho.²² Resultados semelhantes foram

observados em outras coortes, nas quais a associação encontrada nas análises brutas foi atenuada após controle multivariado, sugerindo importante influência de fatores confundidores relacionados ao perfil metabólico e ao tempo de doença.

Tabela 1 - Artigos incluídos na revisão.

Autor, local de efetuação, ano de publicação	Tipo de estudo	Período da análise	Tamanho amostral / Gênero	Faixa etária	Fatores de risco avaliados	Principais resultados	Avaliação escala Newcastle-Ottawa Scale (NOS)
Shih et al., Taiwan, 2026 ¹⁸	Coorte longitudinal retrospectiva	2018 – 2023 (<i>follow-up</i> ~5 anos)	969 pacientes. M: 519, F: 450	Média: 60,27 ± 10,19 anos	PAM, PAS, PAD, variabilidade da pressão arterial, HbA1c, perfil lipídico (TG, colesterol total, LDL, HDL), duração do diabetes, e glicemia de jejum	Incidência de RD: 12,9% (125/969). Relação em U/J-curve entre níveis de PA e RD. HbA1c ↑ (p<0,001) Glicemia ↑ (p<0,001) TG ↑ (p=0,046) Colesterol total ↑ (p=0,008) LDL ↑ (p<0,001) HDL ↓ (p=0,01). Duração de diabetes: Sem significância	7 de 9
Ahmed et al., Paquistão (Karachi), 2025 ¹⁹	Coorte prospectiva	2019 – 2022 (<i>follow-up</i> ~1 ano)	1675 (<i>baseline</i>) / 856 com seguimento. M: 997, F: 678	Média 61 ± 7,5 anos	Obesidade (IMC categorizado) Pressão arterial, glicemia de jejum perfil lipídico (TG, LDL, HDL) Idade Sexo Tabagismo	Análise multivariada: Obesidade → OR 2,71 (IC 95% 0,81–9,65; p=0,08), Análise comparativa: glicemia ↑ (p<0,001); triglicerídeos ↑ (p<0,001); LDL ↑ (p<0,001); HDL ↓ (p<0,001).	7 de 9

Han et al., China, 2022 ²⁰	Coorte prospectiva	2017–2020 (<i>follow-up</i> 2 anos)	1370 F: 692, M> 678	30–80 anos	Obesidade geral (IMC), obesidade abdominal (WHR), HbA1c, duração do DM, pressão arterial, lipídios	Regressão logística multivariada: IMC contínuo RR 0,31 (IC 95% 0,25–0,37; $p<0,001$); obesidade RR 0,14 (IC 95% 0,10–0,20; $p<0,001$). WHR contínuo RR 1,49 (IC 95% 1,27–1,74; $p<0,001$); WHR tertil superior RR 1,59 (IC 95% 1,15–2,21; $p=0,005$). Análise comparativa: HbA1c ↑ ($p<0,001$); IMC ↓ no grupo com DR ($p<0,001$); WHR ↑ ($p<0,001$); HDL ↓ ($p=0,035$).	9 de 9
Shah et al., Reino Unido, 2021 ¹⁷	Coorte retrospectiva	2005–2009 (<i>follow-up</i> 7 anos)	11399 M: 6283, F: 5116	Mediana: 61 anos (IQR 51–69)	HbA1c, obesidade (IMC), pressão arterial sistólica, colesterol total, tabagismo, sexo, idade, status socioeconômico, uso de ACEi/ARBs, uso de estatinas	46,4% desenvolveram RD em 7 anos. Regressão logística multivariada: HbA1c OR 1,05 (IC 95% 1,02–1,07; $p<0,001$); obesidade OR 0,88 (IC 95% 0,79–0,98; $p=0,018$); status socioeconômico alto OR 0,63 (IC 95% 0,53–0,74; $p<0,001$). Não significativos: PAS OR 1,00 ($p=0,672$); colesterol total OR 1,04 ($p=0,650$); tabagismo OR 1,00 ($p=0,980$); estatinas OR 0,94 ($p=0,274$).	9 de 9
Tseng et al., Taiwan, 2015 ¹⁵	Coorte retrospectiva	2002–2014 (<i>follow-up</i> médio 2,9 anos)	743 M: 429, F: 314	Média aproximada: ~60 anos (apresenta 2 grupos)	Neuropatia, pressão arterial (PAS, PAD), HbA1c, colesterol, duração do DM, IMC, glicemia, lipídios, função renal, tabagismo, hipertensão	Modelo de Cox multivariado: neuropatia HR 4,87 (IC 95% 2,29–10,35; $p<0,001$) ↑; PAS HR 1,03 (IC 95% 1,01–1,04; $p=0,001$) ↑; colesterol HR 1,01 (IC 95% 1,004–1,02; $p=0,001$) ↑; HbA1c média atualizada HR 1,42 (IC 95% 1,18–1,72; $p<0,001$) ↑. Incidência: 15,9% desenvolveram RD	9 de 9

Manaviat et al., Irã (Yazd), 2008 ²¹	Coorte prospectiva	<i>Follow-up</i> de 4 anos (sem peíodo exato)	120 M: 31, F: 89	Média: 55,2 ± 9,64 anos	Duração do DM, glicemia, pressão arterial (PAS, PAD), IMC, lipídios (TG, colesterol), tabagismo, tratamento	Duração do DM ↑ (p<0,05); PAS ↑ (p=0,004). Duração do DM ≥10 anos RR 1,56 (IC 95% 1,04–2,36; p<0,05) ↑; TOTG 2h ≥180 mg/dL RR 2,0 (IC 95% 1,66–2,4; p<0,05) ↑. Não significativos: IMC =; PAD =; colesterol =; triglicerídeos =; tabagismo =; sexo =. 47,5% de incidência de RD	6 de 9
Yun et al., Coreia do Sul, 2016 ¹²	Coorte prospectiva	2001–2004 (inclusão) + <i>follow-up</i> mediano 11,8 anos	759 (523 completaram <i>follow-up</i>). F: 303, M: 220	Média: 54,3 ± 10,0 anos	Idade, duração do DM, HbA1c (<i>baseline</i> e média), albuminúria, PAS/PAD, IMC, lipídios, tabagismo, medicações	Idade ≥60 anos HR 1,40 (IC 95% 1,06–1,83; p=0,018) ↑; duração do DM 5–<10 anos HR 1,50 (IC 95% 1,09–2,06; p=0,012) ↑; duração ≥10 anos HR 1,98 (IC 95% 1,43–2,73; p<0,001) ↑; albuminúria HR 1,41 (IC 95% 1,04–1,93; p=0,029) ↑. HbA1c 7,0–8,9% HR 1,83 (IC 95% 1,08– 3,09; p=0,025) ↑; HbA1c ≥9,0% HR 4,32 (IC 95% 2,52–7,40; p<0,001) ↑. Não significativos: hipertensão = (HR 0,92; p=0,559); LDL ≥2,6 mmol/L = (HR 1,09; p=0,509); sexo feminino = (HR 1,02; p=0,913). Incidência: 44,9% desenvolveram DR	9 de 9

Shani et al., Israel, 2018 ²⁴	Coorte retrospectiva longitudinal	2000–2002 (inclusão) + <i>follow-up</i> médio 4,15 ± 1,27 anos	516, M: 246, F: 270	Média: ~64,9 ± 10,8 anos	HbA1c, tratamento (insulina), pressão arterial (PAS, PAD), LDL, IMC, tabagismo, hipertensão, fatores cardiovasculares	Regressão logística multivariada: uso de insulina OR 3,5 (p<0,001) ↑. Análise comparativa (t-test/ANOVA): HbA1c basal ↑ (8,6±1,8 vs 7,6±1,5; p<0,001) ↑; HbA1c médio ↑ (7,9±1,3 vs 7,3±1,2; p<0,001) ↑; LDL ↓ (104,1±22,9 vs 112,4±23,8; p<0,001) ↓; proteinúria ↑ (41,8% vs 26,5%; p<0,001) ↑; IMC ≥30 ↑ (40,7% vs 31,9%; p=0,05) ↑; tabagismo ↑ (32,5% vs 22,6%; p<0,01) ↑. Sem significancia: (p=NS); sexo = (p=NS); PAS = (p=NS); PAD = Incidência: NPDR 18,8%	8 de 9
Chen et al., Taiwan, 1995 ²⁵	Coorte prospectiva	1986–1990 (<i>follow-up</i> de 4 anos)	471, M: 198 F: 146 (<i>baseline</i> sem DR; total geral não especificado)	Média: 60,4 ± 9,5 anos	Glicemia de jejum, HbA1c, duração do DM, tratamento (insulina), pressão arterial (PAS/PAD), IMC, lipídios, proteinúria, tabagismo, atividade física, nível educacional	Multivariada: glicemia de jejum (por aumento de 1 mmol/L) OR 1,33 (p<0,01) ↑; duração do DM OR 1,03, insulina OR 2,33, HbA1c (por aumento de 1%) RR 1,28 (p<0,05) ↑. Univariada: duração do DM ↑ (p<0,01) ↑; tratamento com insulina OR 2,38 (p=0,037) ↑; área rural OR 2,37 (p<0,001) ↑. Análise por quartis: glicemia de jejum ↑ (7,9% vs 46,0%; p<0,01) ↑; HbA1c ↑ (8,4% vs 40,0%; p<0,01) ↑. Incidência cumulativa: 19,2% em 4 anos.	6 de 9

Yan et al., China, 2023 ²⁶	Coorte retrospectiva	2007–2012 (<i>follow-up</i> baseado no tempo até evento; mediana até DR = 11 anos)	2961, M: 1661, F: 1300	Mediana: 50 anos (IQR 43–57)	Idade, sexo, história familiar, HbA1c, PAS/PAD, IMC, lipídios, creatinina, ácido úrico, microalbuminúria, nefropatia diabética, neuropatia, tratamento (insulina).	Regressão logística multivariada: HbA1c OR 1,14 (IC 95% 1,00–1,29; p=0,043) ↑; nefropatia diabética (DN) OR 2,31 (IC 95% 1,08–4,91; p=0,030) ↑. Regressão logística univariada: PAS OR 1,02 (IC 95% 1,00–1,04; p=0,029) ↑; HbA1c OR 1,21 (IC 95% 1,07–1,36; p=0,002) ↑; DN OR 2,74 (IC 95% 1,31–5,71; p=0,007) ↑. Regressão logística multivariada (Não significativos): PAS = (p=0,064); idade =; sexo =; IMC =; PAD =; lipídios =; creatinina =; ácido úrico =; insulina =; DPN = . Incidência de DR: 35%	9 de 9
Tsui et al., China, 2025 ²⁷	Coorte prospectiva	2017–2019 + <i>follow-up</i> 2 anos	2703, M: 1157, F: 1546	Média: 64,8 ± 7,7 anos	Idade, sexo, duração do DM, HbA1c, PAS/PAD, IMC, triglicerídeos, colesterol, albuminúria, tratamento (insulina), tabagismo	Regressão logística multivariada (geral): HbA1c OR 1,39 (IC 95% 1,30–1,49; p<0,001) ↑; uso de insulina OR 2,27 (IC 95% 1,78–2,90; p<0,001) ↑; albuminúria OR 2,42 (IC 95% 1,63–3,59; p<0,001) ↑; duração do DM OR 1,04 (IC 95% 1,02–1,05; p<0,001) ↑; PAS OR 1,01 (IC 95% 1,00–1,01; p=0,008) ↑; sexo masculino OR 1,31 (IC 95% 1,05–1,64; p=0,018) ↑. Prevalência DR: 16,2% Incidência DR: 3,9% (2 anos)	9 de 9

Andersson et al., Suécia, 2024 ¹¹	Coorte retrospectiva populacional	2016–2017 (inclusão) + <i>follow-up</i> de 3 anos	1659, M: 1031, F: 628	Média: 61,3 ± 9,7 anos	Idade, sexo, HbA1c, PAS, colesterol, função renal (eGFR), albuminúria, hipertensão, Doença cardiovascular (ASCVD)	Regressão logística multivariada (<i>baseline</i>): HbA1c 58–70 OR 2,23 (IC 95% 1,58–3,15; p<0,001) ↑; HbA1c >70 OR 2,60 (IC 95% 1,92–3,50; p<0,001) ↑; PAS 131–139 mmHg OR 2,34 (IC 95% 1,63–3,36; p<0,001) ↑; PAS >140 mmHg OR 2,12 (IC 95% 1,62–2,85; p<0,001) ↑; eGFR 30–59 OR 2,02 (IC 95% 1,43–2,84; p<0,001) ↑. Não significativos: idade = (OR 0,99; p>0,05); sexo = (OR 0,90–0,98; p>0,05); hipertensão = (p>0,05); ASCVD = (p>0,05); colesterol = (p>0,05). Incidência em 3 anos: 32%	9 de 9
Chiu et al., Taiwan, 2021 ¹⁰	Coorte hospitalar	2016–2017 (inclusão) + <i>follow-up</i> não claramente definido	792, M: 339, F: 453	Média: 67,85 ± 6,53 anos	Idade, sexo, HbA1c, LDL-c, TG, colesterol total, pressão arterial, IMC, eGFR, glicemia, tabagismo, álcool, exercício, história familiar	Modelo de Cox multivariado: sexo feminino HR 1,287 (IC 95% 1,082– 1,531; p=0,004) ↑; HbA1c HR 1,067 (IC 95% 1,016–1,119; p=0,009) ↑; LDL-c HR 1,004 (IC 95% 1,001– 1,006; p=0,004) ↑. Análise comparativa: TG ↑ (1,59±0,87 vs 1,45±0,64; p=0,017) ↑; colesterol total ↑ (p<0,001) ↑. Sem significancia: PAS = (p=0,123); PAD = (p=0,161); IMC = (p=0,610); eGFR = (p=0,377); glicemia = (p=0,108); HDL = (p=0,790). Incidência de DR: 77,15% durante <i>follow-up</i>	7 de 9

Hammes et al., Alemanha/Áustria, 2015 ²⁸	Coorte multicêntrica prospectiva	2000–2013 (seguimento longitudinal; duração do DM utilizada como tempo)	64784, M: 51,4%*, F: 48,6%*	Média: ~68,7 anos	HbA1c, duração do DM, PAS/PAD, hipertensão, IMC, albuminúria (micro/macro), lipídios, tabagismo, idade, sexo	Regressão multivariada (RD): HbA1c >8% OR 1,21 (IC 95% 1,137–1,279; p<0,0001) ↑; hipertensão OR 1,11 (IC 95% 1,043–1,179; p=0,001) ↑; microalbuminúria OR 1,20 (IC 95% 1,14–1,271; p<0,0001) ↑. Incidência de DR: 20,12%	9 de 9
Sardarinia et al., Irã, 2022 ²²	Coorte prospectiva populacional	1999–2016 + <i>follow-up</i> mediano 12,7 anos	1169, M: 494, F: 675	Média: ~55 anos	IMC, tabagismo, glicemia de jejum , pressão arterial (PAS/PAD), uso de medicação, educação, atividade física, lipídios, função renal	Modelo de Cox multivariado: IMC 25–30 HR 0,60 (IC 95% 0,39–0,92; p=0,02) ↓; IMC ≥30 HR 0,48 (IC 95% 0,27–0,83; p=0,01) ↓ Tabagismo atual HR 1,75 (IC 95% 1,12–2,74; p=0,02) ↑. Uso de medicação para DM HR 2,58 (IC 95% 1,87–3,56; p<0,01) ↑ Pré-hipertensão HR 1,65 (IC 95% 1,05–2,58; p=0,03) ↑; hipertensão recém-diagnosticada HR 1,96 (IC 95% 1,06–3,65; p=0,03) ↑. Educação 6–12 anos HR 1,86 (IC 95% 1,05– 3,30) ↑	9 de 9
Jeong et al., Estados Unidos, 2024 ⁹	Coorte retrospectiva	Não especifica período fixo	1126231 M: 608.398 F: 517.833	Média: 60,8 ± 14,2 anos	HDL, LDL, colesterol total, triglicerídeos, Lp(a), ApoA-I, ApoB, razão ApoB/ApoA-I	Modelo de Cox (incidência de RD): HDL baixo HR 0,94 (IC 95% 0,90– 0,98) ↓. Colesterol total elevado HR 0,88 (IC 95% 0,85–0,91) ↓. Triglicerídeos elevados HR 0,91 (IC 95% 0,86–0,97) ↓. LDL HR 0,99 (IC 95% 0,93–1,06)	9 de 9

Ahmed et al., Bangladesh, 2012 ¹¹	Coorte retrospectiva	1993 (inclusão) + <i>follow-up</i> de 15 anos	977, M: 468, F: 509	30–60 anos (63,2% entre 30–45 anos)	Glicemia (HbA1c), PAS/PAD, lipídios, creatinina, IMC, atividade física, idade, sexo, residência	Modelo multivariado: HbA1c $\geq 7\%$ RR 8,3 (IC 95% 3,7–18,6) $\uparrow$ (5 anos); RR 3,5 (IC 95% 1,6–7,3) $\uparrow$ (10 anos); RR 4,9 (IC 95% 2,8–8,5) $\uparrow$ (15 anos) Creatinina $\geq 1,5$ mg/dL RR 2,7 (IC 95% 2,0–3,5) $\uparrow$ (10 anos); RR 4,7 (IC 95% 3,8–5,7) $\uparrow$ (15 anos) PAS ≥ 140 mmHg RR 1,7 (IC 95% 1,0–2,6) $\uparrow$ (5 anos); RR 2,6 (IC 95% 2,1–3,2) $\uparrow$ (15 anos). Idade associada apenas em 5 anos (RR 1,06) $\uparrow$; sexo =; lipídios =; IMC = (não significativos na multivariada)	7 de 9
Medeiros et al., Portugal, 2015 ²⁹	Coorte prospectiva populacional	2009–2014 + <i>follow-up</i> de 5 anos	30.641 M: 15.588, F: 15.053	Mediana: 70 anos (IQR 62–77)	Duração do DM, idade ao diagnóstico, uso de insulina	Multivariado: Duração do DM 10–15 anos HR 1,48 (IC 95% 1,29–1,70) $\uparrow$; >15 anos HR 2,07 (IC 95% 1,79–2,41) $\uparrow$. Idade ao diagnóstico <50 anos HR 3,45 (IC 95% 2,92–4,07) $\uparrow$. Uso de insulina HR 2,17 ($\uparrow$ risco). Incidência cumulativa (5 anos): 14,47% (IC 95% 13,01–15,90)	9 de 9
Chen et al., China, 2024 ³⁰	Coorte prospectiva comunitária	2017–2022 + <i>follow-up</i> mediano de 2,4 anos	1.436 pacientes M: 587, F: 849	Média: 64,3 $\pm$ 7,5 anos	IMC, circunferência abdominal (WC), HbA1c, PA, lipídios, duração do DM, uso de insulina	Modelo de Cox multivariado Sem significancia: IMC HR 1,018 (IC 95% 0,980–1,059), Circunferência abdominal (WC) HR 1,000 (IC 95% 0,987–1,014)	8 de 9

Sasaki A et al., Japão, 1990 ³¹	Coorte prospectiva	1960–1979 (inclusão) + <i>follow-up</i> até 1984 (médio 8,3 anos)	976 M: 608, F: 368	Média: 52,1 ± 10,9 anos	Idade ao início do DM, glicemia de jejum, duração do DM, tipo de tratamento, PAS/PAD, colesterol, obesidade, tabagismo, albuminúria, ECG	Idade de início <45 anos: 45,1/1000 pessoa-anos ↑; ≥65 anos: 28,0 ↓ Glicemia em jejum: <110: 19,3 ↓; 110–139: 27,9 ↑; 140–199: 47,0 ↑; ≥200: 79,3 ↑ Resultados não significativos: PAS =; PAD =; colesterol =; obesidade =; tabagismo =; albuminúria =	7 de 9
Kin et al., Coreia do Sul, 2014 ³²	Coorte retrospectiva	≥2000 + <i>follow- up</i> médio 6,2 ± 1,9 anos	371 (sem divisão de genero clara)	Média: 56,2 ± 12,2 anos	Duração do DM, HbA1c, glicemia, PAS/PAD, lipídios, IMC, albuminúria, tabagismo, tratamento	Modelo de Cox multivariado: duração do DM HR 1,130 (p=0,010) ↑; HbA1c médio HR 1,163 (p=0,006) ↑; Sem significancia: idade = (p>0,05); PAS = (p>0,05); PAD = (p>0,05); colesterol = (p>0,05); triglicerídeos = (p>0,05); HDL = (p>0,05); LDL = (p>0,05).	8 de 9
Takao et al., Japão, 2014 ³³	Coorte retrospectiva	1995–1996 (inclusão) + <i>follow-up</i> mediano 11,9 anos (IQR 4,9– 16,0)	647 (516 sem DR no <i>baseline</i>) M: 432, F: 84	Média: ~55 anos	PAS, idade, sexo, duração do DM, HbA1c, IMC, lipídios, tabagismo, tratamento (insulina), uso de anti- hipertensivos	Modelo de Cox multivariado: PAS basal (por aumento de 10 mmHg) HR 1,070 (IC 95% 0,966–1,185; p=0,193) =; PAS tempo-dependente (LOCF; 10 mmHg) HR 1,170 (IC 95% 1,046–1,310; p=0,0062) ↑; PAS tempo-dependente (média móvel 1 ano; 10 mmHg) HR 1,238 (IC 95% 1,077–1,424; p=0,0027) ↑; PAS tempo-dependente (média móvel 10 anos; 10 mmHg) HR 1,176 (IC 95% 1,007–1,373; p=0,0412) ↑. 113 incidentes de RD	9 de 9

Stratton et al., Reino Unido, 2001 ³⁴	Coorte prospectiva (análise do UKPDS)	Seguimento de 6 anos após diagnóstico de DM2	1919 (sem divisão de genero clara)	média ~50– 60 anos	HbA1c, pressão arterial sistólica, tabagismo, lipídios (LDL, HDL, triglicerídeos), IMC, idade, sexo, uso de insulina	HbA1c: forte associação com incidência e progressão ($p < 0,0001$) ↑ Pressão arterial sistólica: associada à incidência ($p < 0,0001$) ↑ Tabagismo: associação paradoxal com menor risco (incidência e progressão) ↓ Idade: associada à progressão ↑ Lipídios / IMC: sem associação significativa consistente =	9 de 9
Lee et al., Estados Unidos, 1992 ³⁵	Coorte prospectiva	1972–1980 (<i>baseline</i>) + 1987–1991 (<i>follow-up</i>) → follow médio $12,8 \pm 1,7$ anos	1012 F: 633, M: 379	Média: 52,0 $\pm 11,3$ anos	Glicose em jejum, duração do DM, hipertensão, tratamento, IMC, lipídios, tabagismo, doença renal, idade.	Regressão logística multivariada: FPG $\geq 7,8$ + hipertensão RR 9,17 (IC 95% 4,49–18,72) ↑; FPG $\geq 7,8$ sem hipertensão RR 5,59 (IC 95% 2,36– 13,68) ↑; hipertensão isolada RR 2,42 (IC 95% 1,08–5,43) ↑; tratamento com oral RR 3,59 (IC 95% 1,92–6,69) ↑; insulina RR 1,38 (IC 95% 0,56–3,39) =; idade RR 0,95 (IC 95% 0,92–0,98) ↓; duração do DM RR 1,07 (IC 95% 1,00–1,15) ↑. Fatores sem significancia: Sexo =; IMC =; colesterol =; triglicerídeos =; tabagismo =; doença renal =;	8 de 9

Semeraro et al., Itália, 2011 ³⁶	Coorte prospectiva	1996–2007 + <i>follow-up</i> mediano 1,2 anos (IQR 0,2– 3,0)	5034, M: 3020, F: 2014	Média: 61,0 ± 10,5 anos	Duração do DM, HbA1c, PAS/PAD, albuminúria, clearance de creatinina, terapia (dieta/oral/insulina), idade, sexo	Modelo de Cox multivariado: sexo masculino HR 1,307 (IC 95% 1,052– 1,625; p<0,02) ↑; duração do DM HR 1,062 (IC 95% 1,045–1,079; p<0,001) ↑; HbA1c HR 1,163 (IC 95% 1,086–1,246; p<0,001) ↑; terapia oral HR 3,900 (IC 95% 1,726–8,814; p=0,001) ↑; terapia oral+insulina HR 8,859 (IC 95% 3,543–20,677; p<0,001) ↑; insulina HR 6,794 (IC 95% 2,891–15,968; p<0,001) ↑; albuminúria HR 1,001 (IC 95% 1,001–1,001; p<0,001) ↑; PAS HR 1,014 (IC 95% 1,008–1,020; p<0,001) ↑. Sem significancia: Idade =; IMC =; lipídios =; tabagismo =. 569 casos incidentes de DR (11%)	9 de 9
Yoshida et al., Japão, 2001 ¹⁴	Coorte prospectiva	1985–1990 (inclusão) + <i>follow-up</i> médio 6,7 ± 2,3 anos	787 M: 597, F: 190	Média: 53,6 ± 9,1 anos	HbA1c, duração do DM, tipo de tratamento, IMC (atual e máximo), PAS/PAD, colesterol total, idade, sexo	Modelo multivariado (<i>baseline</i>): HbA1c RR 1,47 (IC 95% 1,35–1,61; p<0,0001) ↑; tratamento RR 1,53 (IC 95% 1,17–2,01; p=0,0018) ↑; duração do DM RR 1,04 (IC 95% 1,02–1,07; p=0,0021) ↑; IMC máximo RR 1,10 (IC 95% ~1,10; p=0,009) ↑; sexo = (p=0,1519); PAD = (p=0,3125); idade = (p=0,5672); IMC atual = (p=0,5857); colesterol = (p=0,6347); PAS = (p=0,7001). Modelo de Cox (<i>follow-up</i>): HbA1c médio RR 1,77 (IC 95% 1,56–2,01; p<0,0001) ↑; duração do DM RR 1,06 (IC 95% 1,02–1,09; p=0,0006) ↑; PAD = (p=0,2226); IMC = (p=0,3525); idade = (p=0,5408); PAS	8 de 9

						= (p=0,5713). 132 casos incidentes (16,8%)	
Cardoso et al., Brasil, 2017 ¹⁶	Coorte prospectiva	2004–2008 (inclusão) + <i>follow-up</i> mediano 5,8 anos (até 2015)	544, F: 343, M: 202	Média: 60,2 ± 9,5 anos	Duração do DM, HbA1c, PAS/PAD, LDL, rigidez arterial, IMC, tabagismo, atividade física.	Modelo de Cox multivariado (cumulativo): duração do DM HR 1,04 (IC 95% 1,02–1,06; p<0,001) ↑; PAD clínica HR 1,36 (IC 95% 1,14– 1,61; p=0,001) ↑; HbA1c HR 1,30 (IC 95% 1,10–1,54; p=0,003) ↑; LDL HR 1,17 (IC 95% 1,00–1,39; p=0,057) ↑(limítrofe). 156 eventos (28,7%): 77 incidência + 79 progressão	9 de 9

Liu et al., China, 2015 ³⁷	Coorte prospectiva	2010–2014 + <i>follow-up</i> de 5 anos	622, M: 304, F: 318	Média: 69,0 ± 5,87 anos	Idade, sexo, duração do DM, HAS, controle glicêmico, HbA1c, colesterol total, glicemia em jejum, IMC, PAS/PAD, triglicerídeos, história familiar	Modelo de Cox ajustado: sexo masculino HR 1,47 (IC 95% 1,21–1,62; p<0,01) ↑; HAS HR 1,49 (IC 95% 1,12–1,73; p<0,01) ↑; duração DM 5–10 anos HR 1,86 (IC 95% 1,53–2,01; p<0,01) ↑; duração >10 anos HR 2,28 (IC 95% 2,05–2,42; p<0,01) ↑; diabetes não controlado HR 1,76 (IC 95% 1,41–2,01; p<0,01) ↑; colesterol total ≥200 HR 1,54 (IC 95% 1,34–1,72; p<0,01) ↑; HbA1c ≥7% HR 2,12 (IC 95% 1,87–2,32; p<0,01) ↑. Resultados não significativos: PAS =; PAD =; triglicerídeos =; história familiar =. Densidade de incidência: 1,81% pessoa-ano (IC 95% 1,21–2,43)	9 de 9
Kim et al., Coreia do Sul, 1998 ³⁸	Coorte prospectiva	1990–1991 + <i>follow-up</i> médio 5,3 ± 1,0 anos	130 (sem divisão de gênero clara)	Média: ~53–58 anos	Idade, duração do DM, glicemia em jejum, HbA1c, PAS/PAD, lipídios, IMC, albuminúria, tratamento	Modelo de Cox multivariado: HbA1c médio HR 1,197 (IC 95% 1,004–1,427; p<0,05) ↑; duração do DM HR 1,065 (IC 95% 0,997–1,137) =; idade HR 1,026 (IC 95% 0,988–1,065) =. Sem significância: glicemia em jejum =; PAS =; PAD =; colesterol =; triglicerídeos =; HDL =; IMC =	7 de 9
Voutilainen-Kaunisto et al., Finlândia, 2001 ³⁹	Coorte prospectiva	1979–1981 + <i>follow-up</i> de 10 anos	133 (dm2), M:70, F: 63	Média: 55,7 ± 9,7 anos	glicose em jejum, totg 1h/2h, HbA1c, PAS/PAD, IMC, lipídios, tratamento (insulina), albuminúria	Regressão logística: glicemia (FPG, 1h, 2h) p<0,001 ↑; HbA1c p<0,001 ↑; glicemia média ao longo de 10 anos p<0,001 ↑; HbA1c (tercil alto) → 47,4% incidência vs 18,4% (tercil baixo) ↑. Sem significância: Idade =; IMC =; PAS =; PAD =; lipídios =; insulina =; albuminúria =. Incidência em 10 anos: 50%	7 de 9

Janghorbani et al., Irã (Isfahan), 2003 ²²	Coorte retrospectiva	1992–2001 + <i>follow-up</i> médio 5,1–5,4 anos	549, F: 388, M: 161	Média: 45,7 ± 9,3 anos	Idade, idade ao diagnóstico, duração do DM, glicemia de jejum, HbA1c, PAS/PAD, IMC, proteinúria, creatinina, tabagismo, tratamento	Modelo de Cox multivariado: idade HR 1,03 (IC 95% 1,006–1,04) ↑; glicemia de jejum HR 1,003 (IC 95% 1,0003–1,005) ↑; HbA1c HR 1,08 (IC 95% 1,007–1,15) ↑; duração do DM =; PAS =; PAD =; IMC =; tabagismo =; proteinúria =; tratamento =.	7 de 9
---	----------------------	---	---------------------	------------------------	--	---	--------

Fonte - Elaborado pelo autor.

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática demonstrou que os fatores mais consistentemente associados ao desenvolvimento da retinopatia diabética em indivíduos adultos com diabetes mellitus tipo 2 foram níveis elevados de hemoglobina glicada e maior duração do diabetes, ambos mantendo associação significativa na maior parte dos modelos multivariados analisados. Esse achado é compatível com estudos clássicos como o UKPDS⁴⁰, que demonstrou redução importante das complicações microvasculares após controle glicêmico intensivo. Tudo isso reforça o papel central da exposição crônica à hiperglicemia no desencadeamento do dano microvascular retiniano, sustentando a hipótese de efeito cumulativo metabólico sobre a progressão das alterações vasculares da retina. Em contrapartida, fatores como hipertensão arterial, obesidade e alterações do perfil lipídico apresentaram resultados mais heterogêneos entre os estudos incluídos, frequentemente associados à retinopatia diabética em análises univariadas, mas com perda substancial de associação após controle para duração do diabetes e parâmetros glicêmicos. Além disso, observou-se ampla variabilidade metodológica entre os estudos, incluindo diferenças populacionais, formas de mensuração dos fatores de risco e modelos estatísticos empregados, aspectos que podem contribuir para parte da divergência encontrada na literatura.

Os achados relacionados à hemoglobina glicada reforçam de maneira consistente o papel da hiperglicemia crônica na fisiopatologia da retinopatia diabética. A HbA1c elevada foi o fator de risco que apresentou maior uniformidade de associação entre os estudos incluídos, mesmo após ajustes multivariados rigorosos. Esse comportamento pode ser explicado pelo fato de a exposição prolongada a níveis elevados de glicose promover alterações estruturais e funcionais na microcirculação retiniana, incluindo disfunção endotelial, perda de pericitos, espessamento da membrana basal capilar e aumento da permeabilidade vascular. Além disso, a hiperglicemia persistente favorece a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), aumento do estresse oxidativo e ativação de vias inflamatórias que contribuem diretamente para isquemia retiniana e neovascularização patológica ⁴¹. A presença de padrão dose-resposta em alguns estudos incluídos fortalece ainda mais essa associação, sugerindo que níveis progressivamente maiores de HbA1c podem intensificar o dano microvascular retiniano de forma cumulativa. Entretanto, evidências recentes demonstram que reduções rápidas da glicemia também podem estar

associadas a uma piora transitória da retinopatia diabética. Foi observado que esse efeito parece ocorrer principalmente em pacientes com retinopatia diabética pré-existente e valores elevados de HbA1c ao início do tratamento. Tudo isto destaca a necessidade de monitorização oftalmológica mais rigorosa em indivíduos de maior risco durante a fase inicial da otimização metabólica⁴².

O fato de maior duração de diabetes ter resultados consistentes é condizente, visto que estes indivíduos são afetados pelos malefícios da hiperglicemia por maior tempo. Além disso, indivíduos com longa duração do diabetes frequentemente apresentam coexistência de outros fatores agravantes, como hipertensão arterial, nefropatia diabética e pior controle metabólico ao longo da vida, potencializando ainda mais o risco de comprometimento retiniano⁴⁰. Dessa forma, os resultados encontrados sugerem que a duração do diabetes não apenas atua como marcador temporal da doença, mas também representa importante indicador indireto da carga cumulativa de agressão microvascular associada ao diabetes mellitus tipo 2. Fato que evidencia isto é que estratégias de rastreamento oftalmológico periódico precoce associadas ao manejo adequado dos fatores metabólicos demonstraram redução significativa do risco de cegueira relacionada ao diabetes⁴³.

Os resultados encontrados nesta revisão sugerem que a associação entre hipertensão arterial e retinopatia diabética pode ser dependente da interação com outros fatores metabólicos, especialmente controle glicêmico e duração do diabetes. Ainda assim, a literatura atual demonstra que níveis pressóricos elevados desempenham papel importante no comprometimento da microcirculação retiniana, favorecendo aumento da permeabilidade vascular, estresse hemodinâmico capilar e progressão da isquemia retinal.⁴⁵ Além disso, estudos experimentais e clínicos indicam que a hipertensão arterial pode potencializar os efeitos inflamatórios e oxidativos induzidos pela hiperglicemia crônica, contribuindo para dano endotelial progressivo e agravamento das alterações microvasculares da retina.⁴⁵ Então, tanto os achados da atual revisão, quanto a literatura vigente destacam a posição da hipertensão arterial mais destacada na progressão da retinopatia em relação a sua ocorrência.

Os achados relacionados à adiposidade demonstraram importante heterogeneidade entre os estudos incluídos, especialmente quando avaliado o índice de massa corporal (IMC) como marcador isolado de obesidade. Parte dessa inconsistência pode ser explicada pelas limitações do próprio IMC, que não diferencia

composição corporal nem distribuição da gordura visceral, considerada metabolicamente mais ativa e associada a maior resistência insulínica e inflamação sistêmica.⁴⁶ Nesse contexto, alguns estudos incluídos na presente revisão identificaram associação mais consistente entre medidas de adiposidade central, como relação cintura-quadril, e o desenvolvimento da retinopatia diabética, sugerindo que a distribuição da gordura corporal pode exercer papel mais relevante do que o peso corporal global. Além disso, resultados paradoxais observados em determinados estudos, nos quais indivíduos obesos apresentaram menor risco de retinopatia diabética, podem refletir o chamado “paradoxo da obesidade”, fenômeno já descrito em doenças cardiovasculares e metabólicas, no qual fatores como perda ponderal relacionada à doença crônica e fragilidade metabólica podem influenciar os resultados observados.⁴⁷ Dessa forma, os dados disponíveis sugerem que a relação entre obesidade e retinopatia diabética permanece complexa e provavelmente multifatorial, exigindo cautela na interpretação de medidas antropométricas isoladas.

Embora alguns estudos incluídos tenham identificado associação positiva em análises univariadas, a relação entre tabagismo e retinopatia diabética frequentemente perdeu significância após ajustes para fatores metabólicos e duração do diabetes, sugerindo importante influência de confundimento residual. Uma metanálise envolvendo 73 estudos demonstrou, de forma paradoxal, redução discreta do risco de retinopatia diabética em fumantes com diabetes tipo 2 (RR 0,92; IC95% 0,86–0,98), enquanto em indivíduos com diabetes tipo 1 o tabagismo esteve associado a um aumento significativo do risco de retinopatia e de formas proliferativas da doença.⁴⁸ Esses achados contraditórios levantam hipóteses relacionadas a viés de sobrevivência, diferenças metabólicas entre os subtipos de diabetes e possível influência de fatores confundidores não controlados adequadamente. Além disso, apesar da inconsistência epidemiológica observada, evidências experimentais demonstram que o tabagismo promove disfunção endotelial, estresse oxidativo e alterações inflamatórias sistêmicas capazes de agravar o dano microvascular retiniano, tornando biologicamente plausível sua participação na fisiopatologia da retinopatia diabética.⁴⁸

A presente revisão sistemática apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Observou-se importante heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos, especialmente em relação às características populacionais, critérios diagnósticos de retinopatia diabética, tempo

de seguimento e modelos estatísticos empregados. Além disso, os estudos utilizaram diferentes medidas de associação, incluindo *odds ratio*, *hazard ratio* e *risk ratio*, o que pode dificultar a comparação direta entre os achados. Outra limitação relevante refere-se à variabilidade nos ajustes realizados nas análises multivariadas, uma vez que nem todos os estudos controlaram os mesmos potenciais fatores de confusão. Adicionalmente, a ausência de padronização na avaliação de alguns fatores de risco, como obesidade e hipertensão arterial, pode ter contribuído para parte da heterogeneidade observada nos resultados.

Por outro lado, esta revisão apresenta alguns pontos notadamente positivos. Foram incluídos exclusivamente estudos observacionais longitudinais do tipo coorte e caso-controle, permitindo maior consistência temporal na avaliação da associação entre fatores de risco e desenvolvimento da retinopatia diabética. Além disso, a revisão foi conduzida de acordo com as recomendações do PRISMA 2020⁷ e contou com protocolo previamente registrado na plataforma PROSPERO, aumentando a transparência metodológica do estudo. A avaliação da qualidade metodológica por meio da NOS⁸ demonstrou predominância de estudos classificados como de alta qualidade, fortalecendo a confiabilidade dos achados apresentados. Outro ponto relevante foi a priorização dos resultados provenientes de análises multivariadas, permitindo interpretação mais robusta das associações independentes entre os fatores de risco avaliados e a retinopatia diabética.

CONCLUSÃO

Conclui-se que os fatores mais consistentemente associados ao desenvolvimento da retinopatia diabética em adultos com diabetes mellitus tipo 2 foram níveis elevados de hemoglobina glicada e maior duração do diabetes, reforçando o papel central da exposição crônica à hiperglicemia no desenvolvimento do dano microvascular retiniano. Em contrapartida, fatores como hipertensão arterial, obesidade, adiposidade central e tabagismo apresentaram resultados mais heterogêneos entre os estudos incluídos, especialmente após ajustes multivariados para potenciais fatores de confusão. Os achados desta revisão também evidenciam a importância da utilização de modelos estatísticos ajustados na investigação dos fatores de risco associados à retinopatia diabética, uma vez que diversas associações perderam significância após controle para variáveis metabólicas e clínicas relevantes. Além disso, a predominância de estudos classificados como de alta qualidade

metodológica fortalece a confiabilidade geral dos resultados encontrados. Dessa forma, os dados apresentados reforçam a importância do controle glicêmico rigoroso e do acompanhamento longitudinal de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 como estratégias fundamentais para prevenção da retinopatia diabética e redução do risco de perda visual associada à doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após conclusão deste artigo, temos como concluído o objetivo geral de avaliar os principais fatores de risco para o aparecimento da retinopatia diabética na população adulta com diabetes mellitus do tipo 2. Segundo as análises, se torna mais evidente a necessidade de uma intervenção precoce de tratamento visando diminuir o tempo de ação de um metabolismo hiperglicêmico, sendo comprovada esta hipótese novamente com a associação positiva forte de tempo de duração de diabetes com a piora do quadro clínico.

Evidencia-se com esta revisão a importância de novos estudos, principalmente sobre os fatores que apresentaram heterogeneidade e que assim necessitam de maior atenção.

Agradeço aos professores dos Componentes Curriculares de Trabalho de Curso I, II e III, Dr^a. Ivana Loraine Lindemann, Dr. Gustavo Olszanski Acrani, Dr^a. Renata dos Santos Rabello e Dr^a. Shana Ginar da Silva que tornaram a jornada para a síntese deste trabalho mais harmoniosa.

Agradeço também aos professores que me orientaram nesse processo de escrita científica, sendo elas a professora Dr^a Daniela de Linhares Garbin Higuchi e a professora Dr^a Shana Ginar da Silva, que mais do que ajudar na execução do processo, o tornaram possível.

REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 11th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2024.

2. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376(9735):124-36.
3. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412-8.
4. Forrester JV, Kuffova L, Delibegovic M. The role of inflammation in diabetic retinopathy. *Front Immunol*. 2020;11:583687.
5. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-64.
6. Pérez AH, García YS, Cristóbal JÁ, et al. Factores de riesgo en el desarrollo de la retinopatía diabética. *Rev Cubana Oftalmol*. 2011;24(1):xx-xx.
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
8. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(9):603-5.
9. Jeong H, Maatouk CM, Russell MW, Singh RP. Associations between lipid abnormalities and diabetic retinopathy across a large United States national database. *Eye (Lond)*. 2024;38(10):1870-5.
10. Chiu TT, Tsai TL, Su MY, Yang T, Tseng PL, Lee YJ, et al. The related risk factors of diabetic retinopathy in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a hospital-based cohort study in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(1):307.
11. Ahmed KR, Karim MN, Bukht MS, Bhowmik B, Acharyya A, Ali L, et al. Risk factors of diabetic retinopathy in Bangladeshi type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2012;6(4):196-200.
12. Yun JS, Lim TS, Cha SA, Ahn YB, Song KH, Choi JA, et al. Clinical course and risk factors of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *Diabetes Metab J*. 2016;40(6):482-93.
13. Yoshida Y, Hagura R, Hara Y, Sugawara G, Akanuma Y. Risk factors for the development of diabetic retinopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2001;15(3):140-4.
14. Andersson K, Halling A, Agvall B. Factors associated with development of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus at onset and within three years after diagnosis. *Scand J Prim Health Care*. 2024;42(2):
15. Tseng ST, Chou ST, Low BH, Su FL. Risk factors associated with diabetic retinopathy onset and progression in diabetes patients: a Taiwanese cohort study. *Hormones (Athens)*. 2015;14(3):385-93.
16. Cardoso CRL, Leite NC, Dib E, Salles GF. Predictors of development and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes: importance of blood pressure parameters. *Sci Rep*. 2017;7:4867.
17. Shah S, Feher M, McGovern A, Sherlock J, Whyte MB, Munro N, et al. Diabetic retinopathy in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: prevalence and predictors of progression. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;172:108776.
18. Shih CC, Shih LN, Lin HA, Hsieh YT. The role of blood pressure stability in diabetic retinopathy development. *Eye (Lond)*. 2026.
19. Han X, Wu H, Li Y, Yuan M, Gong X, Guo X, et al. Differential effect of generalized and abdominal obesity on the development and progression of diabetic

- retinopathy in Chinese adults with type 2 diabetes. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:774216.
20. Sardarinia M, Asgari S, Arani RH, Eskandari F, Azizi F, Khalili D, et al. Incidence and risk factors of severe non-proliferative/proliferative diabetic retinopathy: more than a decade *follow-up* in the Tehran Lipids and Glucose Study. *J Diabetes Investig*. 2022;13(6):1053-61.
 21. Manaviat MR, Rashidi M, Afkhami-Ardekani M. Four years incidence of diabetic retinopathy and effective factors on its progression in type II diabetes. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(4):572-7.
 22. Janghorbani M, Amini M, Ghanbari H, Safaiee H. Incidence of and risk factors for diabetic retinopathy in Isfahan, Iran. *Ophthalmic Epidemiol*. 2003;10(2):81-95.
 23. Ahmed I, Mustafa A, Hussain Z, Junaid Z, Nizamuddin M. The association of body mass index and incidence of diabetic retinopathy in newly diagnosed type 2 diabetes: a longitudinal study in Karachi. *J Liaquat Univ Med Health Sci*. 2025.
 24. Shani M, Eviatar T, Komaneshter D, Vinker S. Diabetic retinopathy: incidence and risk factors in a community setting: a longitudinal study. *Scand J Prim Health Care*. 2018;36(3):237-41.
 25. Chen MS, Kao CS, Fu CC, Chen CJ, Tai TY. Incidence and progression of diabetic retinopathy among non-insulin-dependent diabetic subjects: a 4-year *follow-up* study. *Int J Epidemiol*. 1995;24(4):787-95.
 26. Yan J, Li B, Chen Y, Gu C, Dai G, Zhang Q, et al. Prevalence and predictors of developing vision-threatening diabetic retinopathy within the first three years of type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1305378.
 27. Tsui CK, Hu A, Li Y, Huang W, Wang W, Liu K, et al. Prevalence, incidence, and risk factors of diabetic retinopathy and macular edema in patients with early and late-onset type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2025;16(7):1254-62.
 28. Hammes HP, Welp R, Kempe HP, Wagner C, Siegel E, Holl RW, et al. Risk factors for retinopathy and diabetic macular edema in type 2 diabetes: results from the German/Austrian DPV database. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132492.
 29. Medeiros MD, Mesquita E, Gardete-Correia L, Moita J, Genro V, Papoila AL, et al. First incidence and progression study for diabetic retinopathy in Portugal (RETINODIAB). *Ophthalmology*. 2015;122(12):2473-81.
 30. Chen J, Li YT, Niu Z, He Z, Xie YJ, Hernandez J, et al. Investigating the causal association of generalized and abdominal obesity with microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(5):1974-84.
 31. Sasaki A, Horiuchi N, Hasegawa K, Uehara M. Development of diabetic retinopathy and its associated risk factors in type 2 diabetic patients in Osaka district, Japan. *Diabetes Res Clin Pract*. 1990;8(3):171-8.
 32. Kim YJ, Kim JG, Lee JY, Lee KS, Joe SG, Park JY, et al. Development and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in Korean patients with type 2 diabetes. *Korean J Ophthalmol*. 2014;28(1):17-25.
 33. Takao T, Matsuyama Y, Suka M, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S. Time-to-effect relationships between systolic blood pressure and the risks of nephropathy and retinopathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014;28(5):674-8.
 34. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001;44(2):156-63.

35. Lee ET, Lee VS, Kingsley RM, Lu M, Russell D, Asal NR, et al. Diabetic retinopathy in Oklahoma Indians with NIDDM: incidence and risk factors. *Diabetes Care*. 1992;15(11):1620-7.
36. Semeraro F, Parrinello G, Cancarini A, Bandello F, Cunha-Vaz J, Lattanzio R, et al. Predicting the risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2011;25(5):292-7.
37. Liu L, Wu J, Yue S, Geng J, Lian J, Teng W, et al. Incidence density and risk factors of diabetic retinopathy within type 2 diabetes: a five-year cohort study in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(7):7899-909.
38. Kim HK, Kim CH, Kim SW, Park JY, Hong SK, Yoon YH, et al. Development and progression of diabetic retinopathy in Koreans with NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21(1):134-8.
39. Voutilainen-Kaunisto RM, Teräsvirta ME, Uusitupa MIJ, Niskanen LK. Occurrence and predictors of retinopathy and visual acuity in type 2 diabetic patients and control subjects. *J Diabetes Complications*. 2001;15(1):24-33.
40. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
41. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(13):1227-39.
42. Sharma A, Verma A, Kataria M, Bali P, Singh R, Kapoor B. Semaglutide and the risk of diabetic retinopathy—current perspective. *Eye (Lond)*. 2022;36(1):10-18.
43. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):766-85.
44. Lopes de Faria JB, Silva KC, Lopes de Faria JM. The contribution of hypertension to diabetic nephropathy and retinopathy: the role of inflammation and oxidative stress. *Hypertens Res*. 2011;34(4):413-22.
45. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. *Circulation*. 2018;137(13):1391-406.
46. Han SJ, Boyko EJ. The evidence for an obesity paradox in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2018;42(3):179-87.
47. Cai X, Chen Y, Yang W, Gao X, Han X, Ji L. The association of smoking and risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Endocrine*. 2018;62(2):299-306.
48. Stitt AW, Curtis TM, Chen M, Medina RJ, McKay GJ, Jenkins A, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2016;51:156-86.