

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



**RELEVÂNCIA DA VASCULATURA OCULAR PARA O  
DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CARDIOVASCULAR**

**Joana Maria Carneiro Custódio**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e Silva,  
Professor Auxiliar

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2022**



**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



**RELEVÂNCIA DA VASCULATURA OCULAR PARA O  
DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CARDIOVASCULAR**

**Joana Maria Carneiro Custódio**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e Silva,  
Professor Auxiliar

**2022**

## **Agradecimentos**

Desejo exprimir os meus agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, permitiram que esta monografia se realizasse.

Em primeiro lugar queria agradecer ao Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e Silva pela sua orientação, tempo e dedicação ao longo destes últimos meses. Quero agradecer ainda a todos os meus colegas e a toda a instituição da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Um especial agradecimento à minha família e amigos que me apoiaram nesta etapa da minha vida.

Em suma, quero agradecer a terem acreditado em mim e nas minhas capacidades.

## Resumo

As alterações vasculares da retina têm vindo a ser consideradas marcadores de doenças cardiovasculares, pelo que se torna relevante compreender a sua utilidade na estratificação do risco e no diagnóstico destas patologias. O fundo ocular apresenta um leito vascular de fácil acesso, podendo os vasos da retina ser facilmente observados através de métodos não invasivos. Considerando que estes vasos são estrutural e funcionalmente semelhantes aos vasos das circulações coronária e cerebral, a retina tem vindo a ser considerada como uma “janela” para a disfunção vascular destes órgãos. A hipertensão, o acidente vascular cerebral, a doença arterial coronária, a enxaqueca, a disfunção erétil e a doença de Raynaud são as principais doenças que se podem manifestar em alterações vasculares morfofuncionais da retina. Estudos epidemiológicos indicam que o estreitamento arteriolar focal e o “corte” arteriovenoso constituem as alterações vasculares da retina que aparentam funcionar como marcadores de doença hipertensiva, estando relacionados com a sua gravidade e com a história prévia de hipertensão dos pacientes. Também foi possível aferir que o calibre arteriolar e venular está associado com o risco de desenvolver doença arterial coronária a curto prazo, bem como a sua gravidade. Descobriu-se ainda uma relação entre a presença de microaneurismas, hemorragias e estreitamento arteriolar generalizado e o risco de desenvolver doença arterial coronária e acidente vascular cerebral a 10 anos. Em pacientes com enxaqueca com e sem aura detetou-se uma relação entre a frequência das crises e a diminuição da densidade vascular retiniana bem como uma expansão da fóvea. Acerca da disfunção erétil constatou-se existir uma relação entre a velocidade sistólica máxima das artérias cavernosas e a diminuição da densidade vascular retiniana. A doença de Raynaud, enquanto entidade clínica que cursa com episódios vasospásticos da circulação periférica parece também estar associada a fenómenos de vasoconstrição e vasoespasmos na vasculatura retiniana. Apesar das alterações vasculares da retina não constituírem parâmetros de diagnóstico de doença cardiovascular, podem ser úteis como indicadores de risco e de prognóstico.

**Palavras-chave:** vasculatura retiniana, doença cardiovascular, estreitamento arteriolar, vasoconstrição, corte arteriovenoso.

## Abstract

Retinal vascular changes have been considered markers of cardiovascular disease; therefore, it is important to understand their usefulness in its risk stratification and diagnosis. The ocular fundus has an easily accessible vascular bed, and the retinal vessels can be easily observed using non-invasive methods. Considering that these vessels are structurally and functionally similar to the vessels of the coronary and cerebral circulations, the retina has come to be considered as a “window” for the vascular dysfunction of these organs. Hypertension, stroke, coronary artery disease, migraine, erectile dysfunction, and Raynaud's disease are the main diseases that can manifest as morpho-functional changes in the retinal vasculature. Epidemiological studies indicate that focal arteriolar narrowing and arteriovenous nicking are the retinal vascular changes that appear to function as markers of hypertensive disease, being related to its severity and to the patient's prior hypertension history. It was also possible to verify that arteriolar and venular caliber are associated with the risk of developing coronary artery disease in the short term, as well as its severity. A correlation was also found between the presence of microaneurysms, hemorrhages and generalized arteriolar narrowing and the 10-year risk of developing coronary artery disease and stroke. In migraine patients with and without aura, a correlation was detected between the frequency of attacks and a decrease in retinal vascular density as well as an expansion of the fovea. Regarding erectile dysfunction, an association between maximum systolic velocity of cavernous arteries and decreased retinal vascular density was detected. As a clinical entity that causes vasospastic episodes of peripheral circulation, Raynaud's disease also seems to be associated with phenomena of vasoconstriction and vasospasm in the retinal vasculature. Although retinal vascular changes are not diagnostic parameters for cardiovascular diseases, they can be useful as risk and prognostic indicators.

**Keywords:** retinal vasculature, cardiovascular disease, arteriolar narrowing, vasoconstriction, arteriovenous nicking.

# Índice

<b>1. Introdução</b> .....	9
<b>2. Objetivos</b> .....	9
<b>3. Metodologia</b> .....	10
<b>4. Resultados e Discussão</b> .....	10
<b>4.1. Anatomia do olho</b> .....	10
<b>4.2. Anatomia da vasculatura ocular</b> .....	12
<b>4.3. Processo de visão</b> .....	14
<b>4.4. Métodos de análise da vasculatura ocular</b> .....	16
<b>4.4.1. Fundoscopia</b> .....	17
<b>4.4.2. Oftalmoscopia de laser</b> .....	18
<b>4.4.3. Angiografia de fluorescência</b> .....	18
<b>4.4.4. Retinografia</b> .....	19
<b>4.4.5. Angiografia com Verde de Indocianina</b> .....	19
<b>4.4.6. Autofluorescência de fundo</b> .....	20
<b>4.4.7. Tomografia de coerência ótica</b> .....	20
<b>4.5. Classificação das alterações que ocorrem ao nível da retina</b> .....	21
<b>4.6. Doenças cardiovasculares e sua relação com a vasculatura da retina</b> .....	25
<b>4.6.1. Hipertensão</b> .....	25
<b>4.6.2. Doença Arterial Coronária</b> .....	27
<b>4.6.3. Acidente Vascular Cerebral</b> .....	28
<b>4.6.4. Enxaqueca</b> .....	29
<b>4.6.5. Disfunção erétil</b> .....	30
<b>4.6.6. Doença de Raynaud</b> .....	31
<b>5. Conclusões</b> .....	33
<b>6. Referências Bibliográficas</b> .....	34

## Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> Secção sagital do olho, com destaque para as camadas fibrosa (A), vascular (B) e interna (retina, C). Adaptado de (3).....	11
<b>Figura 2.</b> Imagem do fundo do olho, com vista fundoscópica, imagem em esquema (A) e imagem real (B). Adaptado de (2).....	12
<b>Figura 3.</b> Secção transversal do olho, com destaque para os ramos oculares da artéria oftálmica. Adaptado de (2).....	13
<b>Figura 4.</b> Vista superior do olho, com destaque para ramificação da artéria carótida interna na artéria oftálmica. Adaptado de (2).....	14
<b>Figura 5.</b> Esquema do processo de refração ao nível da córnea, do cristalino, bem como do processo de focagem na retina. Adaptado de (5).....	15
<b>Figura 6.</b> Secção da retina com referência às principais camada e células responsáveis pelo processo de visão. Adaptado de (4).....	16
<b>Figura 7.</b> Imagem ilustrativa do oftalmoscópio (à direita) e seu funcionamento (à esquerda).....	17
<b>Figura 8.</b> Imagem do fundo do olho obtido por fundoscopia (à esquerda) e a imagem correspondente obtida por angiografia de fluorescência (à direita). Adaptado de (28). .....	18
<b>Figura 9.</b> Angiografia de fluorescência do olho esquerdo (à esquerda), demonstrando fluxo lamelar (setas amarelas) nas veias da retina. Angiografia de fluorescência do olho direito (à direita), mostrando um fluxo completo das artérias e das veias da retina. É de notar a porção hipofluorescente correspondente à fóvea que é avascular. Adaptado de (46).....	19
<b>Figura 10.</b> Imagem da circulação do coróide obtida por Angiografia com Verde de Indocianina. Adaptado de (46). .....	19
<b>Figura 11.</b> Imagem de uma autofluorescência normal, demonstrando diminuição da fluorescência na mácula, devido a um bloqueio por parte do seu pigmento. Adaptado de (46).....	20
<b>Figura 12.</b> Exemplo de uma retinografia à esquerda e uma secção obtida por tomografia de coerência ótica à direita. Adaptado de (28).....	21
<b>Figura 13.</b> Secção laminar da retina, mostrando a mácula central e a depressão da fóvea através de tomografia de coerência ótica. Adaptado de (46).....	21
<b>Figura 14.</b> Imagem do fundo do olho normal à esquerda, e mostrando o estreitamento arteriolar generalizado à direita. Adaptado de (14).....	22
<b>Figura 15.</b> Imagem do fundo do olho, destacando à esquerda um “corte” arteriovenoso e à direita um estreitamento arteriolar focal. Adaptado de (14).....	23
<b>Figura 16.</b> Imagem do fundo do olho, destacando à esquerda um microaneurisma (ponto de menor diâmetro) e uma hemorragia retinal (ponto de maior diâmetro). À direita podem observar-se os “pontos de algodão” (mancha branca assinalada pela seta). Adaptado de (14).....	24
<b>Figura 17.</b> Imagem do fundo do olho, mostrando edema do disco à direita e um olho normal à esquerda. Adaptado de (14). .....	24
<b>Figura 18.</b> Vítreoretinopatia proliferativa, produzida pelo crescimento das membranas epiretinais. Adaptado de (18). .....	25

## **1. Introdução**

Em Portugal, cerca de 35 mil pessoas sofrem de doenças cardiovasculares, sendo estas uma das principais causas de morte e representando um terço de toda a mortalidade da população. As doenças cardiovasculares são também responsáveis por uma morbilidade significativa, com redução da qualidade de vida e gastos significativos dos serviços de saúde (16).

É essencial detetar o risco cardiovascular precocemente, de modo a prevenir o desenvolvimento e agravamento das doenças e, no caso das doenças já diagnosticadas, melhorar o seu prognóstico. Os fatores de risco para desenvolver doenças cardiovasculares incluem dislipidemia, tabagismo, hipertensão, stress, a obesidade, entre outros (14). No entanto, existem casos em que a mortalidade e morbilidade das doenças cardiovasculares não é explicada por estes fatores de risco, sendo necessário recorrer a novos métodos para estratificar o risco cardiovascular e diagnóstico da doença.

Um fator central na fisiopatologia das doenças cardiovasculares é a disfunção microcirculatória. Sendo a microcirculação o conjunto dos vasos sanguíneos de pequeno calibre que estão diretamente envolvidos na homeostasia tecidual e na regulação da pressão arterial, a sua disfunção traduz-se na alteração da função dos órgãos, bem como no aumento do risco cardiovascular (10). No entanto, o envolvimento da microcirculação na fisiopatologia das doenças cardiovasculares não está completamente esclarecido, uma vez que a sua avaliação é, na maioria dos órgãos fundamentalmente invasiva, requerendo tecnologias sofisticadas e pessoal especializado, sendo por isso sobretudo reservada a ensaios em animais.

No ser humano a avaliação da microcirculação é feita largamente recorrendo à pele ou ao músculo esquelético devido à sua acessibilidade. No entanto existem grandes diferenças morfológicas e estruturais entre ambas, havendo também constatações comuns – a disfunção microvascular parece ser um fenómeno sistémico, afetando vários leitos em simultâneo. Outro leito vascular de fácil acesso é o do fundo ocular, podendo os vasos da retina ser facilmente observados através de métodos não invasivos. Considerando que estes vasos são estrutural e funcionalmente semelhantes aos vasos das circulações coronária e cerebral, a retina tem vindo a ser considerada como uma “janela” para a disfunção microvascular destes órgãos. De facto, as alterações vasculares da retina têm vindo a ser consideradas marcadores de doenças cardiovasculares, pelo que se torna relevante compreender a utilidade da sua avaliação na estratificação do risco e no diagnóstico das doenças cardiovasculares.

## **2. Objetivos**

Considerando a elevada prevalência das lesões vasculares da retina nas doenças cardiovasculares, e tendo em conta o seu potencial impacto na qualidade de vida dos doentes, esta monografia pretendeu explorar a relevância deste leito vascular no diagnóstico das doenças cardiovasculares. Pretendeu-se identificar as principais lesões vasculares da retina associadas às doenças cardiovasculares, e explorar potenciais

associações entre aquelas lesões e a gravidade destas doenças. Deste modo, esta monografia pretendeu explorar a contribuição da avaliação da vasculatura da retina para a avaliação do risco cardiovascular.

### **3. Metodologia**

Esta monografia pretendeu explorar como a vasculatura retiniana se encontra relacionada com as principais doenças cardiovasculares e também com doenças que apresentam uma componente vascular.

Para a secção introdutória de caracterização morfofisiológica do olho e do processo de visão foram consultados manuais de referência e artigos científicos sobre Anatomia e Fisiologia Humana.

Para todas as outras secções da monografia, nomeadamente os métodos de análise do fundo ocular, as alterações da vasculatura retiniana e as doenças cardiovasculares que podem estar associadas às lesões da retina foi feita pesquisa em artigos científicos.

Os artigos foram pesquisados nos motores de busca *GoogleScholar*, *PubMed*, *Elsevier*, através de combinações das seguintes palavras-chave: "fundoscopy", "imaging methods", "ophthalmoscopy", "retina", "retinal abnormalities", "cardiovascular diseases", "erectile dysfunction", "raynaud's phenomenon", e "pathophysiology"

Todas as referências bibliográficas foram consultadas no período entre janeiro e junho de 2022.

### **4. Resultados e Discussão**

#### **4.1. Anatomia do olho**

O olho contém o aparelho ótico do sistema visual. Mede aproximadamente 25 mm de diâmetro e é constituído por estruturas anatómicas em arranjo circular ou esférico. Ocupa a maior parte da porção anterior da órbita e é suportado por seis músculos extraoculares, sendo estes os músculos retos superior, inferior, medial e lateral e os músculos oblíquos superior e inferior, cuja função é controlar o movimento do globo ocular (3).

Devido ao seu arranjo e formato, diz-se que possui dois polos, um anterior e um posterior. As duas cavidades internas do olho, anterior e posterior, estão separadas pelo cristalino. A cavidade anterior é preenchida pelo humor aquoso, enquanto a cavidade posterior, que ocupa a maior parte do volume do globo ocular, é preenchida pelo humor vítreo (5). O globo ocular é composto, de fora para dentro por três camadas, uma camada fibrosa externa, uma camada vascular intermédia e, por último, uma camada interna (Figura 1) (3).

A camada fibrosa é a mais externa e consiste em tecido conjuntivo denso composto pela esclerótica e pela córnea. A esclerótica é constituída por tecido opaco e branco. Vista anteriormente como a "parte branca do olho", a esclerótica auxilia na manutenção da forma do olho e protege as suas estruturas internas, constituindo um ponto de

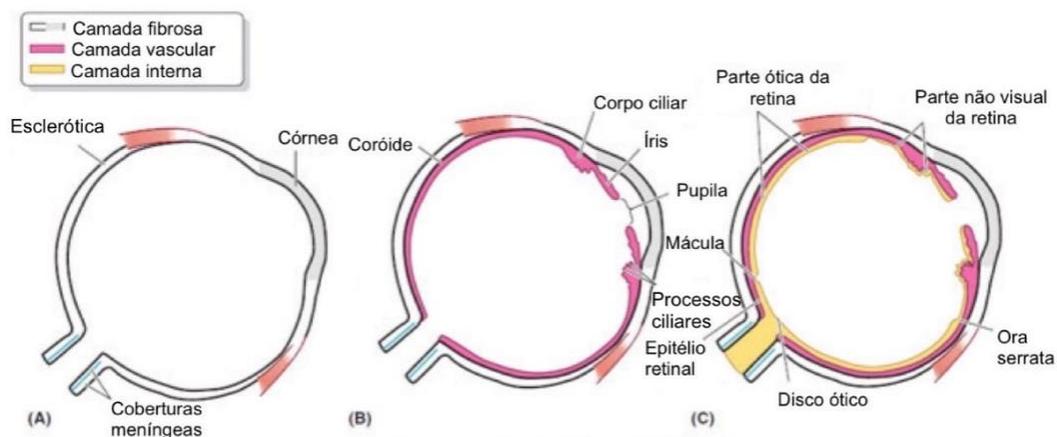
inserção dos músculos extraoculares. A córnea uma camada transparente, tem a função de refratar a luz incidente (Figura 1) (5).

A camada vascular intermédia compreende o coróide, o corpo ciliar e a íris. O coróide situa-se entre a esclerótica e a retina e forma a porção mais larga da camada vascular, sendo uma estrutura densamente vascularizada. Na porção mais externa do coróide encontram-se os vasos mais largos. A lâmina capilar do coróide ou coriocapilares contém os vasos mais finos, situando-se na porção interna, sendo adjacente à camada avascular da retina (Figura 1) (3).

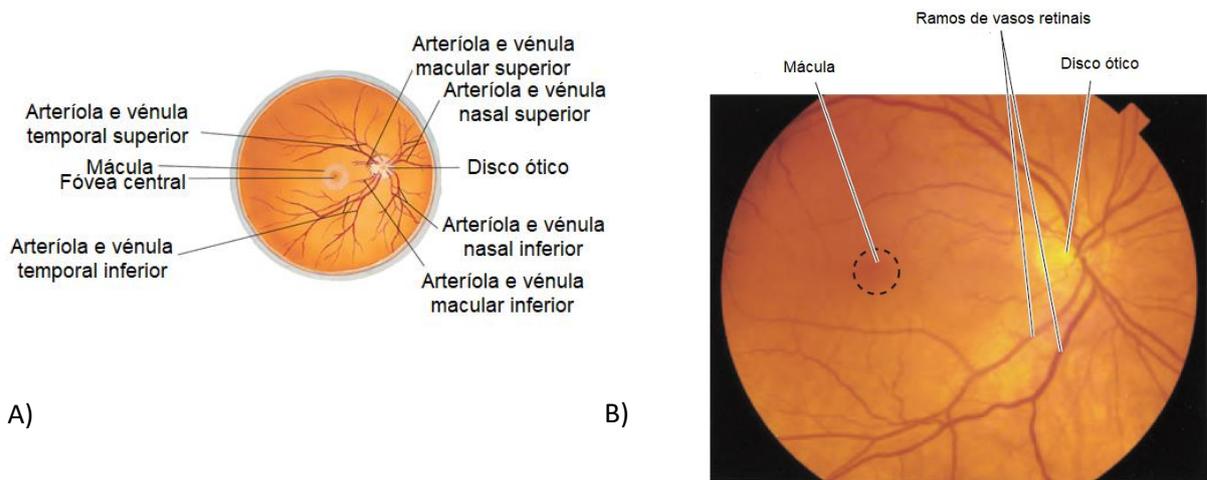
O corpo ciliar é uma estrutura posterior à junção córneo-escleral, em forma de anel, sendo que conecta o coróide com a circunferência da íris. Consiste, essencialmente, no músculo ciliar que atua para modificar a morfologia do cristalino e focar a luz na retina. Próximo ao cristalino, a superfície posterior do corpo ciliar apresenta projeções radiais denominadas de processos ciliares (Figura 1) (3,5). A íris é a porção colorida visível do olho e está situada entre a córnea e o cristalino, é um diafragma contrátil, constituído por músculo liso, com uma abertura central, a pupila, que permite a entrada da luz no olho (5).

A camada interna contém a retina e o nervo ótico. A retina está dividida em duas camadas, uma camada pigmentar e uma camada sensorial. É constituída pela mácula lútea (relativamente livre de vasos sanguíneos), a fóvea central, o disco ótico e os vasos sanguíneos que entram no olho, ao nível do disco ótico e posteriormente se ramificam (Figura 2) (5).

A mácula lútea é uma camada amarela que contém no centro uma depressão designada de fóvea central e é relativamente rica em cones (células fotorreceptoras da visão discutidas mais adiante). O disco ótico encontra-se medialmente à fóvea central, sendo uma elevação circular onde os neurónios se juntam e saem do olho como nervo ótico (5).



**Figura 1.** Secção sagital do olho, com destaque para as camadas fibrosa (A), vascular (B) e interna (retina, C). Adaptado de (3).



**Figura 2.** Imagem do fundo do olho, com vista fundoscópica, imagem em esquema (A) e imagem real (B). Adaptado de (2).

#### 4.2. Anatomia da vasculatura ocular

Analisando o fluxo sanguíneo da retina, é importante referir que a mesma tem um duplo fornecimento de sangue a nível arterial, sendo que ambas as partes são importantes para manter a sua função. As camadas externas da retina são avasculares e dependem de um fornecimento sanguíneo indireto do coriocapilar no coróide e as camadas internas são supridas pela artéria central da retina (1).

A artéria oftálmica, que é o primeiro ramo da artéria carótida interna, supre o olho. Esta possui ramos da porção ótica e da porção orbital do olho. Os ramos da porção orbital são as artérias lacrimais, artérias supraorbitais, as artérias etmoidais anterior e posterior e as artérias palpebrais mediais. Os ramos da porção ótica são a artéria ciliar posterior longa, artéria ciliar posterior curta, as artérias ciliares anteriores e a artéria central da retina (17).

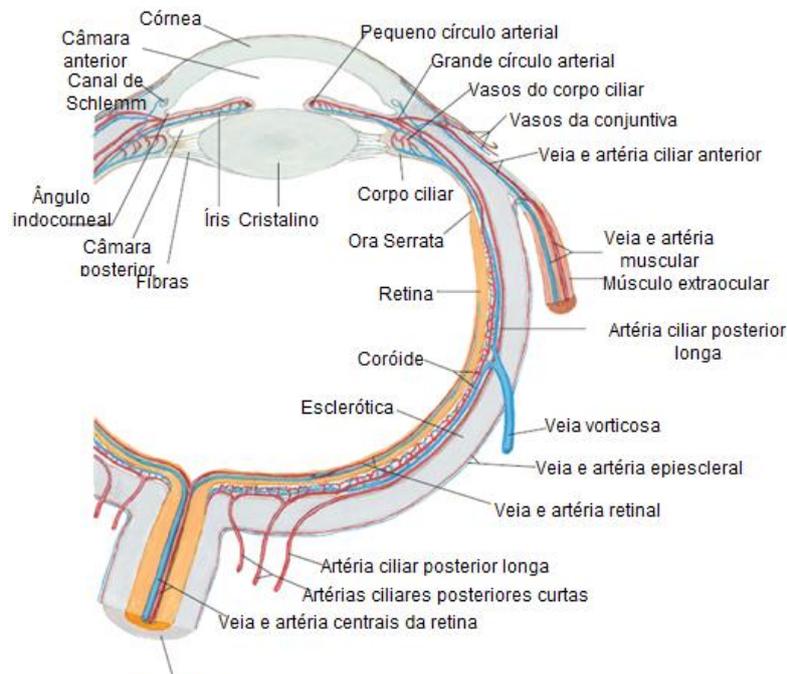
Destacando os ramos da porção ótica, a artéria ciliar posterior longa tem origem na artéria oftálmica, perto do nervo ótico e cursa anteriormente em ambos os lados do globo ocular, essencialmente para irrigar o músculo ciliar. As duas artérias ciliares posteriores longas convergem e formam o grande círculo arterial em redor da íris, que cursa para dentro para formar o pequeno círculo arterial. Assim sendo, todo este conjunto fornece sangue ao coróide, corpo ciliar, a íris e aos processos ciliares (Figura 3).

As artérias ciliares posteriores curtas têm origem na artéria oftálmica quando esta curva através do nervo ótico, suprem a esclerótica, o coróide, os processos ciliares e, ainda se ramificam em porções mais pequenas que fornecem sangue ao disco ótico. O círculo de Zinn-Haller é formado por todos estes ramos (Figura 3) (17).

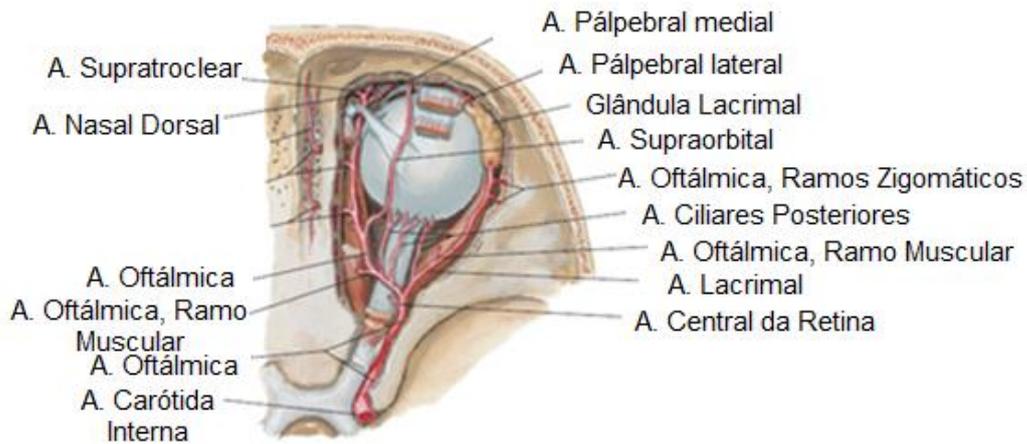
Existem, ainda 7 artérias ciliares anteriores por olho que fornecem sangue à esclerótica e aos músculos retos. Estas artérias são ramos da artéria oftálmica que cursam anteriormente, na porção anterior do globo ocular e terminam no grande círculo arterial (Figura 3) (17).

A artéria central da retina curva inferiormente ao nervo ótico, através do mesmo, na região posterior do olho, enviando vários ramos pela porção interna da retina. A artéria central divide-se em ramos superior e inferior iguais que depois se separam em dois ramos nasais, um superior e um inferior e dois ramos temporais, um superior e um inferior, cada um suprindo um “quadrante” da retina (17).

Os capilares da retina unem-se, formando a veia central da retina, sendo que o seu curso não corresponde de maneira exata ao curso da artéria homónima. A veia central da retina passa pelo nervo ótico, drenando, posteriormente para a veia oftálmica superior, sendo esta a principal veia do olho e a mais larga também. A veia oftálmica inferior drena para a veia oftálmica superior, drenando também o músculo reto inferior, o músculo oblíquo inferior, o saco lacrimal e a pálpebra inferior (17). Existe ainda a veia vorticosa que recebe o sangue do coróide e drena para as veias oftálmicas superior e inferior.



**Figura 3.** Secção transversal do olho, com destaque para os ramos oculares da artéria oftálmica. Adaptado de (2).



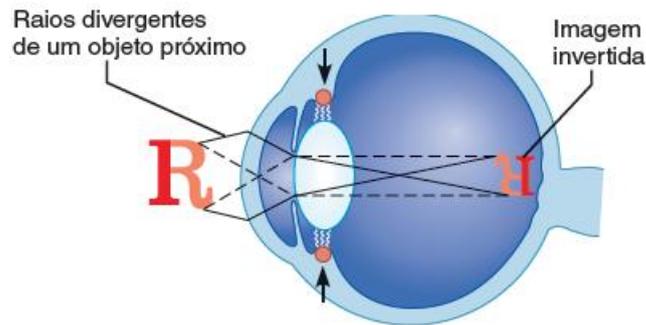
**Figura 4.** Vista superior do olho, com destaque para ramificação da artéria carótida interna na artéria oftálmica. Adaptado de (2).

### 4.3. Processo de visão

Vamos agora explorar como se processa a visão e quais as funções das diferentes estruturas oculares para a mesma. Por conseguinte, o olho funciona como uma máquina fotográfica, onde a luz visível (porção do espectro eletromagnético detetada pelo olho humano) entra pela pupila, sendo refratada ao nível da córnea, cristalino e humores vítreo e aquoso e posteriormente focada na retina (4).

De um modo geral, os raios de luz entram pela pupila após terem sofrido uma primeira refração quando passam através da córnea, havendo uma segunda refração quando passam pelo cristalino. A refração da luz pode obrigá-la a convergir ou divergir, sendo que as estruturas do olho humano que refratam a luz, mencionadas anteriormente, fazem-no de modo convergente (Figura 5).

Todo este processo leva à focagem das imagens na retina, constituída pela retina pigmentar e sensorial. Na retina sensorial existem três camadas de neurónios, os neurónios fotorreceptores, os bipolares e os ganglionares. Os corpos celulares destes neurónios formam camadas nucleares separadas por camadas plexiformes, onde os neurónios das camadas adjacentes fazem sinapse uns com os outros (Figura 6) (4).



**Figura 5.** Esquema do processo de refração ao nível da córnea, do cristalino, bem como do processo de focagem na retina. Adaptado de (5).

A camada plexiforme externa encontra-se entre os neurónios fotorreceptores e bipolares e a camada plexiforme interna está entre os neurónios bipolares e ganglionares (Figura 6) (4). Na retina pigmentar existe uma única camada de células preenchidas por melanina e por um pigmento do coróide que formam uma matriz negra, permitindo um maior isolamento dos fotorreceptores e reduzindo a dispersão da luz (4).

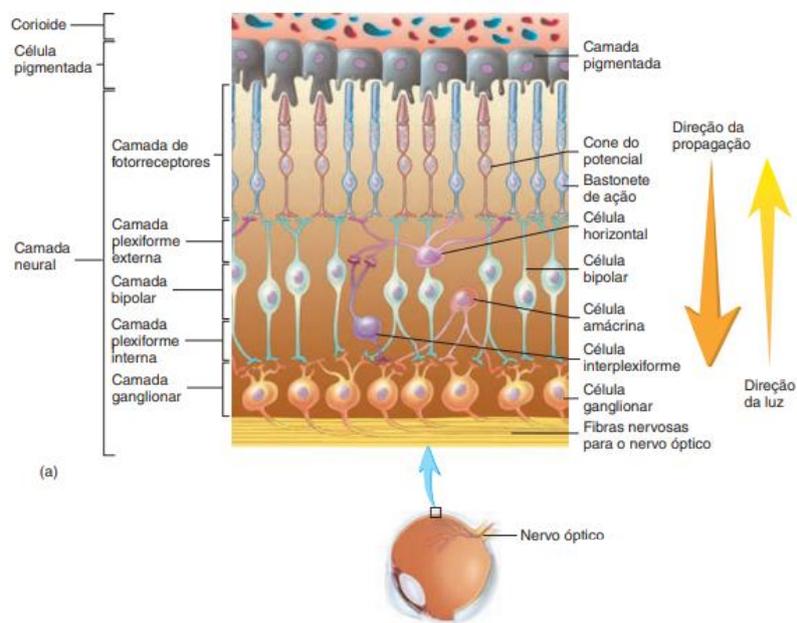
As células fotorreceptoras responsáveis pela deteção da luminância de um estímulo visual são os bastonetes, sendo que as células encarregues da deteção da cor são os cones, existindo três subtipos de cones, sensíveis à luz azul, vermelha e verde. A atividade simultânea dos três subtipos de cones permite a criação de um campo visual com os diferentes tipos de cores visíveis, sendo que são necessários pelo menos dois subtipos de cones para ver a cores, mas para ver todas as cores do espectro visível requerem-se os três subtipos (4).

Os bastonetes contêm uma porção cilíndrica, sensível à luz. Nesta porção encontram-se 700 discos membranosos que incluem rodopsina no seu interior (Figura 6). Esta consiste na proteína opsina ligada ao retinal, um pigmento derivado da vitamina A. Assim sendo, quando a luz é absorvida pelos bastonetes o retinal muda de forma, levando a uma ativação da proteína G, fecho dos canais de sódio e posterior hiperpolarização celular. Quando os bastonetes não se encontram expostos à luz, diz-se que estão em repouso e os canais de sódio estão abertos, havendo um influxo destas iões para as células fotorreceptoras. Devido a esta despolarização, ocorre a libertação de um neurotransmissor, o glutamato, nos terminais pré-sinápticos dos bastonetes. O glutamato liga-se, então aos recetores pós-sinápticos dos neurónios bipolares da retina, causando a sua hiperpolarização. Na fase final desta reação desencadeada pela luz, o retinal é separado da opsina, podendo reverter-se em vitamina A (4).

Os cones são células que necessitam de luz, relativamente brilhante, para o seu funcionamento, por este motivo à medida que a luz diminui, como também diminui a cor que pode ser observada nos objetos, estes começam a parecer cinzentos. À semelhança dos bastonetes, os cones são constituídos por discos que contêm no seu interior iodopsina, que consiste em retinal combinado com opsina. Como já referimos

anteriormente, existem três subtipos de cones sensíveis a diferentes cores, isto porque existe três tipos principais de opsina: azul, vermelho e verde. Os fotopigmentos e todo o processo de fototransdução que ocorre ao nível dos cones é muito semelhante ao que ocorre nos bastonetes, no entanto cada iodopsina é sensível apenas a um espectro de luz (4).

Após a passagem do estímulo nervoso das células fotorrecetoras para as células bipolares, ocorre ainda a passagem para as células ganglionares cujos axónios aferentes se juntam, saindo do olho como o nervo óptico, enviando a informação, sob a forma de um estímulo elétrico, para o córtex visual do cérebro, localizado nos lobos occipitais.



**Figura 6.** Secção da retina com referência às principais camada e células responsáveis pelo processo de visão. Adaptado de (4).

#### 4.4.Métodos de análise da vasculatura ocular

A retina é a camada mais interna do olho. Para que seja possível analisar as características desta camada e realizar o diagnóstico de algumas doenças oculares, é necessário recorrer a várias técnicas, na sua maioria não invasivas e automatizadas, utilizando programas de triagem. Estas técnicas permitem observar o fundo do olho, para que seja possível avaliar a morfologia da vasculatura ocular, nomeadamente o diâmetro, tortuosidade e angulação vascular, o fluxo sanguíneo, entre outras características.

Todas as técnicas de observação da retina têm de ser muito específicas para a sua função, isto porque a própria natureza da formação da imagem focada na retina,

que já analisámos na secção anterior, impede que seja possível obter uma representação da retina sob a forma de uma imagem focalizada por transformação inversa. Sabe-se que quando a luz incide no olho de um determinado ângulo, a pupila parece vermelha, devido a um reflexo da retina, a este fenómeno chamamos “reflexo vermelho”. Este reflexo é a base para muitas técnicas de observação do fundo do olho (25).

#### 4.4.1. Fundoscopia

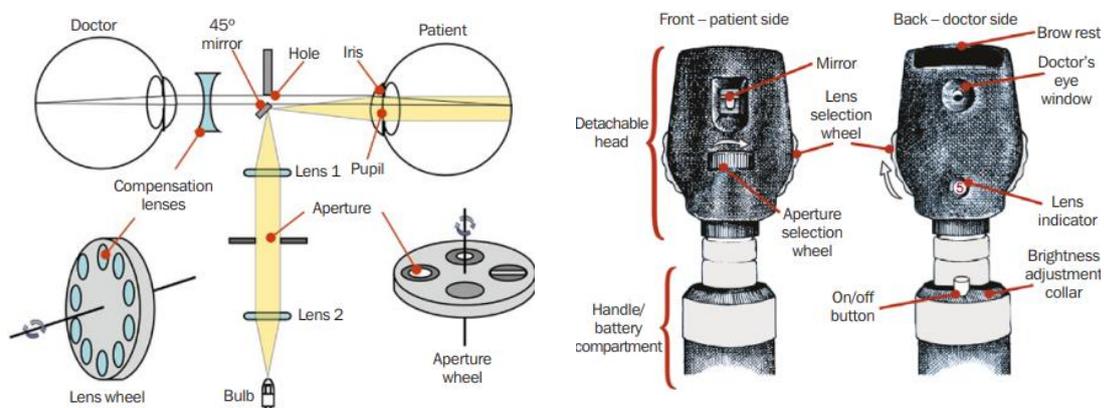
Uma das primeiras técnicas utilizadas foi a fundoscopia ou oftalmoscopia, que permite ver diretamente o fundo do olho, sendo bastante empregue pelos profissionais de saúde na área da oftalmologia. O aparelho utilizado para a análise fundoscópica é designado de oftalmoscópio (Figura 7), que utiliza uma fonte luminosa, proveniente de uma lâmpada para iluminar a retina, sendo esta luz refletida em ângulos retos, usando um espelho ou prisma. A imagem da retina é vista, através da pupila, diretamente pelo profissional de saúde que realiza o exame (25).

Dentro da categoria da fundoscopia existem várias variantes, com diferentes modos de aquisição das imagens, que estão apresentadas de seguida:

*Fotografia do fundo do olho* – trata-se da aquisição de uma imagem do fundo do olho, recorrendo a iluminação de uma fonte luminosa correspondente a uma banda estreita do espectro eletromagnético, com um comprimento de onda normalmente próximo do verde (540nm). A utilização desta banda permite obter uma imagem com melhor contraste dos vasos (25).

*Fotografia estereoscópica* – consiste na obtenção de duas imagens do fundo do olho em ângulos diferentes, sendo possível obter uma noção de profundidade.

*Imagem hiperespectral* – a intensidade da imagem obtida representa a quantidade de luz refletida de várias bandas de comprimento de onda específicas.



**Figura 7.** Imagem ilustrativa do oftalmoscópio (à direita) e seu funcionamento (à esquerda).

#### 4.4.2. Oftalmoscopia de laser

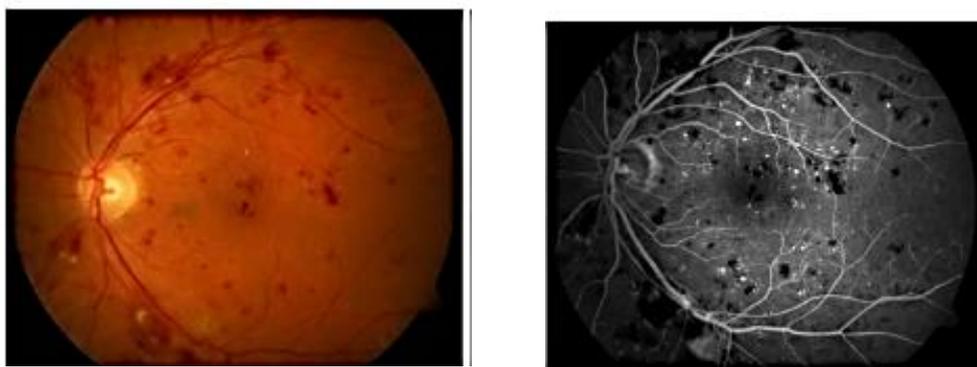
A oftalmoscopia de laser foi primeiro introduzida em 1981, é uma técnica em que são utilizados lasers com comprimentos de onda específicos que permitem obter informação de diversas profundidades da retina, permitindo uma representação tridimensional da mesma. As imagens obtidas com este sistema são semelhantes às imagens que se formam com a fundoscopia, no entanto apresentam uma qualidade melhorada (25,38).

Algumas vantagens de utilizar esta técnica ao invés da fundoscopia são a melhoria no conforto do paciente ao utilizar uma luz menos brilhante e consegue-se obter uma imagem mais eficiente de doentes que não conseguem dilatar bem a pupila (25, 36).

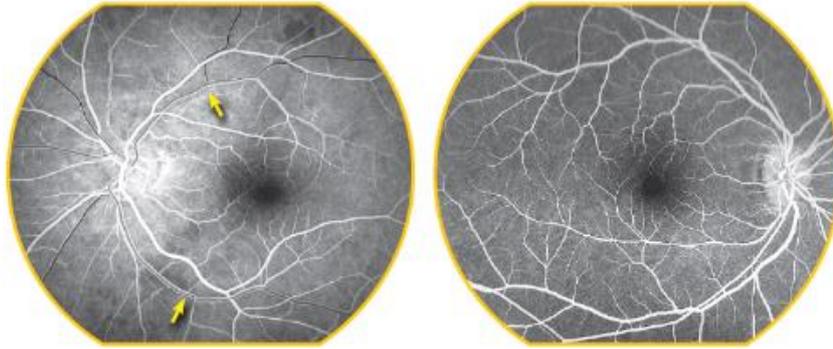
#### 4.4.3. Angiografia de fluorescência

Consiste na injeção de agentes de contraste e a emissão de luz para o fundo do olho num comprimento de onda específico. O agente fluorescente é excitado pela luz emitida e quando volta ao seu estado normal emite luz no seu comprimento de onda, de menor energia. A este fenómeno dá-se o nome de fluorescência, sendo que os vasos sanguíneos e qualquer estrutura onde exista perfusão sanguínea são evidenciados por captarem esta luz emitida pelo agente de contraste (Figura 8) (25,46).

Esta técnica permite destacar e diferenciar microaneurismas de hemorragias, que são mais complicados de distinguir quando observados diretamente por fundoscopia. Por norma as hemorragias não possuem contraste. A angiografia de fluorescência apresenta, no entanto, alguns inconvenientes tais como o facto de ser um método invasivo, o agente de contraste poder produzir efeitos indesejados como sejam as náuseas, e é mais dispendiosa em relação à fundoscopia (25).



**Figura 8.** Imagem do fundo do olho obtido por fundoscopia (à esquerda) e a imagem correspondente obtida por angiografia de fluorescência (à direita). Adaptado de (28).



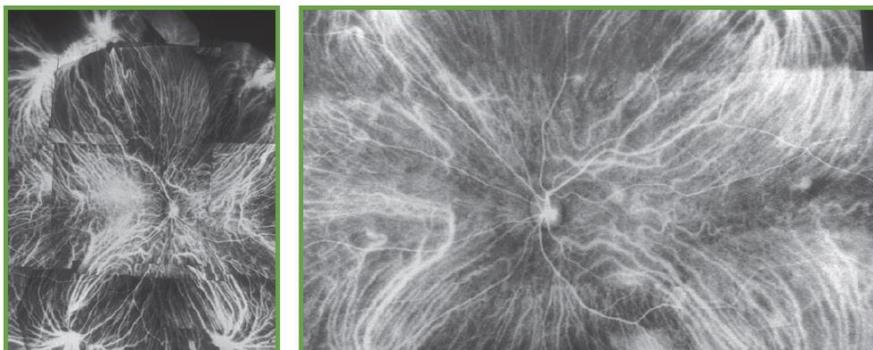
**Figura 9.** Angiografia de fluorescência do olho esquerdo (à esquerda), demonstrando fluxo lamelar (setas amarelas) nas veias da retina. Angiografia de fluorescência do olho direito (à direita), mostrando um fluxo completo das artérias e das veias da retina. É de notar a porção hipofluorescente correspondente à fóvea que é avascular. Adaptado de (46).

#### 4.4.4. Retinografia

Posteriormente surgiu a retinografia, que consiste numa fotografia do fundo do olho que demonstra o que o médico observa no exame de fundoscopia, servindo para documentar a evolução temporal da retina por comparação com fotografias anteriores. É um método muito utilizado no seguimento de doentes com doença cardiovascular, bem como em doentes diabéticos (25).

#### 4.4.5. Angiografia com Verde de Indocianina

Outras técnicas incluem a Angiografia com Verde de Indocianina, que consiste na injeção de um agente de contraste específico, o verde de indocianina, sendo que a luz vai ser emitida no comprimento de onda característico deste agente, muito semelhante ao que ocorre na angiografia de fluorescência, com a diferença de possuírem agentes de contraste distintos. Este método permite visualizar a circulação do coróide, uma vez que a luz emitida penetra na vasculatura. A imagem obtida está representada na Figura 10 (25,46).



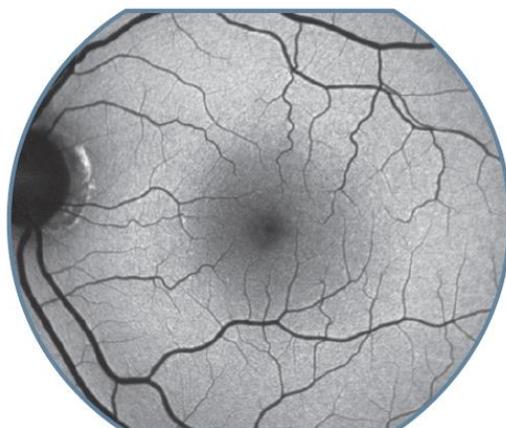
**Figura 10.** Imagem da circulação do coróide obtida por Angiografia com Verde de Indocianina. Adaptado de (46).

#### 4.4.6. Autofluorescência de fundo

Após a descoberta e adoção da angiografia rapidamente se tornou claro que muitas partes do fundo do olho exibiam propriedades fluorescentes, mesmo na ausência de um agente de contraste, quando excitadas por um comprimento de onda específico chamado de autofluorescência do fundo (37).

No início dos anos 90 Delori *et al* usaram um espectrofotômetro para medir a excitação e emissão dos espectros de autofluorescência em pequenas áreas da retina. Isto demonstrou que a principal fonte de fluorescência na retina era a lipofuscina. Os aparelhos mais utilizados são o Sistema de Autofluorescência *Bluepeak HRA-2*, com um comprimento de onda de excitação de 488 nm (porção do espectro visível azul) e o Oftalmoscópio Digital F-10 (37).

O exame também pode ser efetuado com uma câmara de observação do fundo do olho padrão que tem vindo a ser mais evoluída para estas técnicas, de modo a obter filtros de comprimento de onda mais longos, isto é, de 535-580 nm (porção do espectro visível verde). O que se percebeu foi que na imagem obtida com a luz azul a fóvea aparece hipofluorescente devido ao efeito bloqueador do pigmento da mácula (Figura 11). Já na imagem obtida com a luz verde este efeito é menos pronunciado. Um desafio importante na autofluorescência de fundo é a quantificação de valores absolutos de autofluorescência e a sua comparação entre sujeitos (37).



**Figura 11.** Imagem de uma autofluorescência normal, demonstrando diminuição da fluorescência na mácula, devido a um bloqueio por parte do seu pigmento. Adaptado de (46).

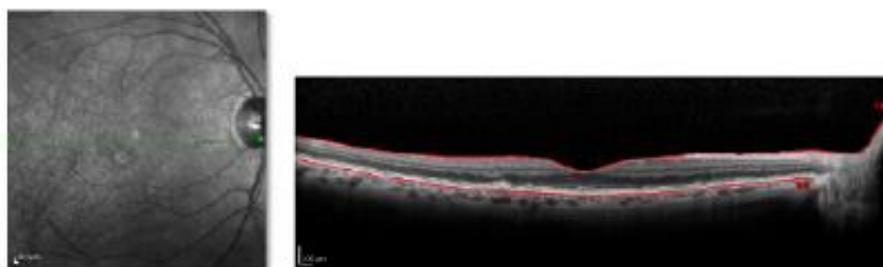
#### 4.4.7. Tomografia de coerência ótica

O princípio da tomografia de coerência ótica é a estimativa da profundidade na qual um retroespalhamento (reflexão das ondas ou partículas na direção da qual vieram) específico se origina. Um retroespalhamento é tipicamente formado por diferenças no índice de refração quando a luz transita de um tecido para outro (25).

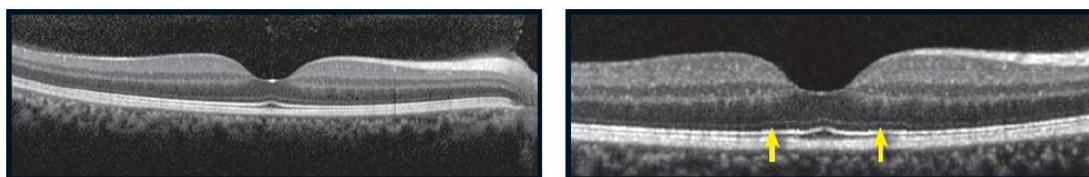
O retroespalhamento de tecidos mais internos pode ser facilmente diferenciado de tecidos mais superficiais, uma vez que a luz demora mais tempo a chegar ao sensor no caso dos tecidos internos. No entanto, a retina não é um tecido com muita profundidade e estas diferenças entre as camadas da retina são muito pequenas. Assim, apenas se pode medir a profundidade da retina através de interferometria, uma técnica de sobreposição de duas ou mais ondas de modo a criar uma onda nova passível de ser utilizada para obter informações das primeiras ondas (25).

Neste método, a combinação de luz refletida de um tecido de interesse e da luz refletida por um padrão produz padrões característicos de interferência da luz dependentes da incompatibilidade das ondas refletidas. Uma vez que o tempo e amplitude de uma das ondas é conhecido (padrão), o tempo e a amplitude da onda proveniente do tecido de interesse pode ser extraído (Figura 12) (25).

Como é uma técnica que avalia várias secções da retina é possível obter uma imagem em três dimensões da mesma. No entanto, não se conseguem observar os vasos sanguíneos seguindo este método, é um exame mais demorado e mais caro. O que se consegue observar neste exame é o edema macular, degeneração macular e o glaucoma (Figura 13) (25).



**Figura 12.** Exemplo de uma retinografia à esquerda e uma secção obtida por tomografia de coerência ótica à direita. Adaptado de (28)



**Figura 13.** Secção laminar da retina, mostrando a mácula central e a depressão da fóvea através de tomografia de coerência ótica. Adaptado de (46).

#### 4.5. Classificação das alterações que ocorrem ao nível da retina

A circulação da retina apresenta algumas diferenças face às da maioria dos órgãos que são importantes ter em conta ao analisarmos as alterações que podem ocorrer na mesma. Estas diferenças passam pela presença da barreira hematoretiniana, ilustrada quando se analisa por angiografia de fluorescência. Outra grande diferença é

o facto de que os vasos da retina não apresentam enervação simpática, sendo o fluxo sanguíneo regulado por mecanismos autónomos.

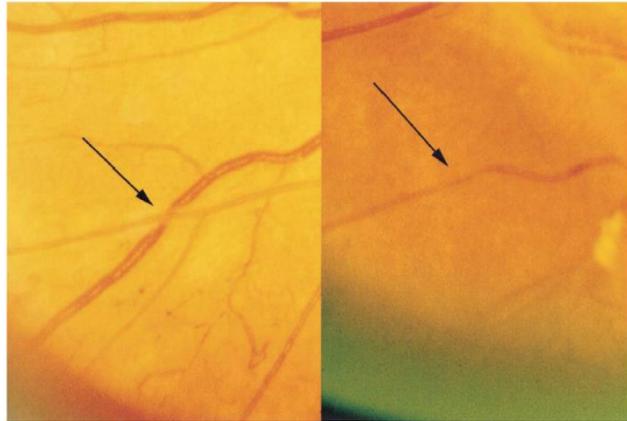
Existem várias alterações que podem ocorrer ao nível dos vasos da retina. Nas secções anteriores descrevemos a sua anatomia e como os analisamos e avaliamos. Através destas técnicas é possível observar quais as alterações que podem ocorrer, assim sendo vamos destacá-las e explorá-las. Acredita-se que as alterações vasculares que ocorrem ao nível da retina são uma parte de um processo patológico que envolve não só a retina, como também a circulação presente no coróide e no nervo ótico. Quando avaliadas ao longo do tempo as alterações microvasculares da retina podem ser divididas em quatro fases distintas, uma fase vasoconstritiva, uma fase esclerótica, uma fase exsudativa e, por último uma fase complicada (14).

Dentro da primeira fase, a principal alteração que pode aparecer é um estreitamento das arteríolas da retina, que pode ser avaliado pelas técnicas de medição do calibre dos capilares do olho, que, como já visto anteriormente são técnicas não invasivas (Figura 14) (14).



**Figura 14.** Imagem do fundo do olho normal à esquerda, e mostrando o estreitamento arteriolar generalizado à direita. Adaptado de (14).

A fase esclerótica, uma fase com maior gravidade a nível patológico, pode manifestar-se como uma degeneração das paredes das arteríolas e uma hiperplasia da túnica média das mesmas, assim sendo, para além de um estreitamento mais focal, nota-se um “corte” arteriovenoso, o fenómeno em que uma arteríola atravessa uma vénula superiormente resultando na compressão da última. Observam-se também alterações no reflexo arteriolar à luz e alguma tortuosidade das arteríolas (Figura 15) (14).

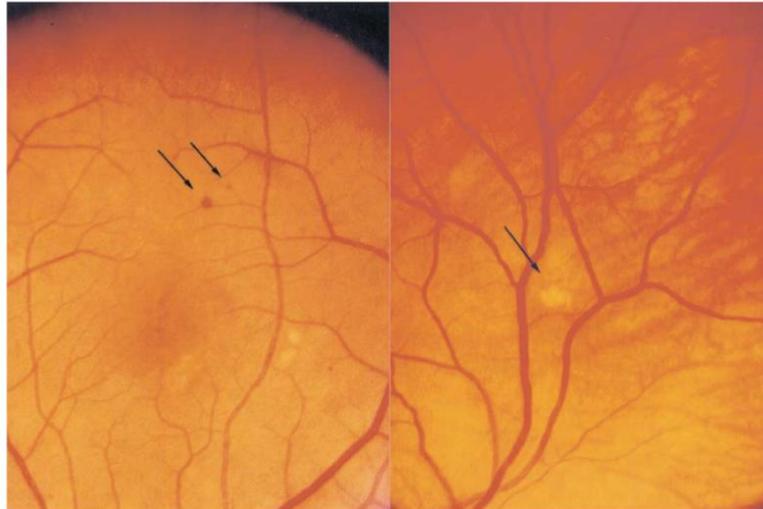


**Figura 15.** Imagem do fundo do olho, destacando à esquerda um “corte” arteriovenoso e à direita um estreitamento arteriolar focal. Adaptado de (14).

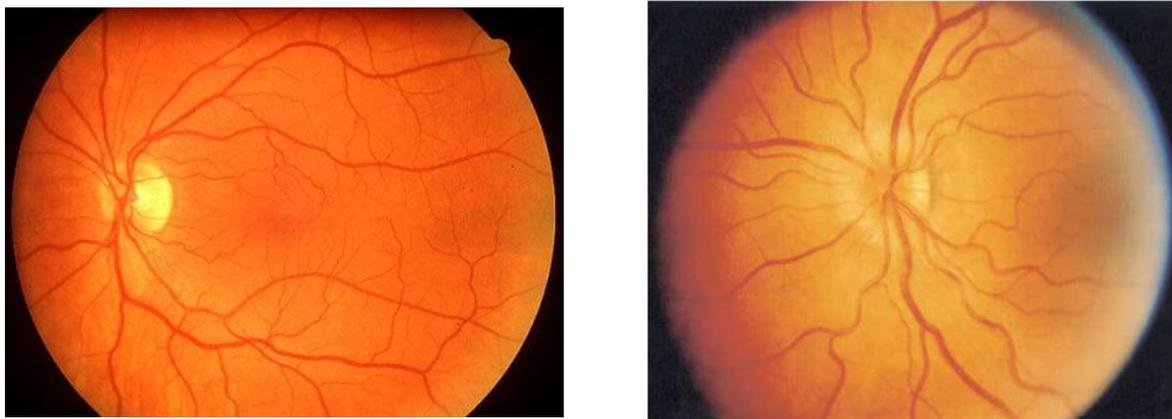
Na terceira fase das alterações microvasculares, a fase exsudativa, podem observar-se microaneurismas, hemorragias retiniais e um exsudado de plasma, contendo lipoproteínas, fosfolípidos, colesterol e triglicéridos, designado por exsudado algodonoso (14).

Os microaneurismas surgem inicialmente no leito venoso dos capilares e posteriormente nas arteríolas pré-capilares e caracterizam-se como vasos dilatados, devido a um enfraquecimento das paredes, que aparecem como pequenos pontos vermelhos. Estas lesões podem derramar sangue e fluído, podendo evoluir para hemorragias precisamente por as paredes dos vasos se encontrarem danificadas e enfraquecidas, causando a sua rutura (14).

As hemorragias são perdas de sangue da vasculatura e aparecem nas imagens do fundo do olho como estruturas vermelhas de variadas formas dependendo do local do olho onde se encontram. Quando localizadas na camada ganglionar apresentam uma forma de chama e tendem a desaparecer com o tempo. Por outro lado, as hemorragias do núcleo interno e da camada plexiforme têm forma de pontos, semelhantes aos microaneurismas mas de maior diâmetro (Figura 16) (14).

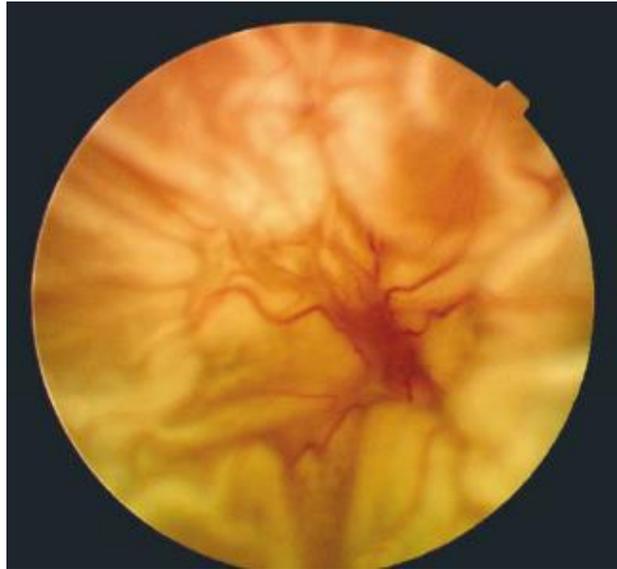


**Figura 16.** Imagem do fundo do olho, destacando à esquerda um microaneurisma (ponto de menor diâmetro) e uma hemorragia retinal (ponto de maior diâmetro). À direita podem observar-se os “pontos de algodão” (mancha branca assinalada pela seta). Adaptado de (14).



**Figura 17.** Imagem do fundo do olho, mostrando edema do disco à direita e um olho normal à esquerda. Adaptado de (14).

Por último, a fase complicada engloba alterações a nível da retina e do humor vítreo para além de alterações vasculares. Dentro destas últimas podemos observar trombose arterial, oclusão das veias, macroaneurismas, edema macular e vitreorretinopatia proliferativa, que se pensa ser uma resposta inflamatória anormal de cicatrização, caracterizada por um crescimento e contração das membranas celulares na cavidade vítrea posterior (Figura 18) (14).



**Figura 18.** Vitreoretinopatia proliferativa, produzida pelo crescimento das membranas epiretinais. Adaptado de (18).

#### **4.6. Doenças cardiovasculares e sua relação com a vasculatura da retina**

Como já visto anteriormente, as alterações vasculares da retina podem possibilitar o diagnóstico de doenças cardiovasculares e funcionar como seus marcadores. As principais doenças que vamos referir são a hipertensão, o acidente vascular cerebral, a doença arterial coronária, a enxaqueca, a disfunção erétil e o fenómeno de Raynaud.

##### **4.6.1. Hipertensão**

A hipertensão é uma doença crónica caracterizada por uma pressão sanguínea excessiva nas paredes das artérias. Define-se hipertensão quando os valores da pressão sistólica (pressão nas artérias durante a sístole) se encontram acima de 140 mmHg e/ou quando a pressão diastólica (pressão nas artérias durante a diástole) está acima dos 90 mmHg (64).

Muitos estudos revelaram que as alterações vasculares da retina se encontram relacionadas tanto com a presença como com a severidade da hipertensão, sendo que os mais relevantes se encontram resumidos na Tabela 1.

**Tabela 1.** Prevalência e Incidência de alterações microvasculares da retina obtidas em diferentes estudos. Adaptado de (14).

Estudo	Amostra	Método de análise	Principais resultados
ARIC (48)	9300 pacientes não diabéticas	Retinografia	Estreitamento arteriolar focal (6,4% no disco e 7,3% noutros locais) Corte arterio-venoso (5,9%) Hemorragia e microaneurismas (3,3%)
<i>Blue Mountains Eye</i> (61)	3275 pacientes não diabéticos	Retinografia	Hemorragia e microaneurismas (9,9%)
<i>Beaver Dam Eye</i> (29)	4420 pacientes não diabéticos	Retinografia	Estreitamento arteriolar focal (9,9%) Corte arterio-venoso (6,5%) Hemorragias, microaneurismase exsudados (6,0%)
<i>Rotterdam Eye</i> (62)	7983 pacientes não especificadas	Retinografia	Estreitamento arteriolar (probabilidade de 1,38) Estreitamento venular (probabilidade de 1,17)

No estudo de *Beaver Dam Eye* mediou-se a pressão arterial pelos métodos padronizados e para determinar a presença de qualquer alteração a nível da retina usaram-se fotografias estereoscópicas do fundo do olho. A população deste estudo encontrava-se entre os 43 e 86 anos, tendo sido avaliados 4420 pacientes com hipertensão sistémica. Pacientes com diabetes mellitus ou oclusões vasculares retinianas foram excluídas. A população foi estudada em dois momentos distintos com 5 anos de intervalo, de modo a avaliar a influência da hipertensão na vasculatura. Os resultados que se observaram foram que pessoas com hipertensão tinham mais probabilidade de desenvolver retinopatia - hemorragias, microaneurismas e exsudados (6,0%), desenvolver estreitamento arteriolar focal (9,9%) e “corte” arteriovenoso (6,5%). Também se concluiu que os pacientes que tinham a hipertensão controlada com medicação apresentaram um menor risco de desenvolver alterações na retina e que estas associações aparentavam ser mais fortes em população mais jovem. Assim, podemos concluir que o estreitamento arteriolar focal e o “corte” arteriovenoso podem funcionar como marcadores de doença hipertensiva, estando também relacionados com a sua gravidade (29). No estudo de *Blue Mountains Eye* foram feitas associações semelhantes entre retinopatia e a hipertensão, sendo que neste estudo se avaliaram 3275 participantes, excluindo-se pacientes diabéticos e com oclusões nas veias da retina. Neste estudo houve maior probabilidade de pessoas com hipertensão desenvolverem retinopatia (9,9%), sendo que o mesmo suporta o estudo de *Beaver Dam Eye* (61).

No estudo *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)* foram observadas novas associações. O estreitamento arteriolar generalizado foi relacionado com um número elevado de células brancas, níveis altos de fibrinogénio e albumina reduzida, enquanto

o corte arteriovenoso foi associado com elevados Fator de Von Willebrand e Fator VIII. Todos estes fatores hematológicos estão reportados como marcadores de inflamação e disfunção endotelial, sendo a inflamação relacionada com a aterosclerose (48).

No estudo de *Rotterdam Eye* foram avaliados 7983 pacientes não especificados em que se percebeu que o estreitamento arteriolar estava associado a um risco aumentado de hipertensão (definida neste estudo como uma pressão sistólica superior ou igual a 140 mmHg e a pressão diastólica superior ou igual a 90 mmHg) no entanto no caso de estreitamento venular foi menos marcante. De modo a examinar o efeito da pressão arterial basal, os indivíduos foram estratificados em grupos com “pressão arterial normal” e com “pré-hipertensão”. Dentro destes grupos, o estreitamento arteriolar ainda estava relacionado com a hipertensão incidente. Estes dados mostram que tanto o estreitamento arteriolar como o estreitamento venular da retina podem preceder o desenvolvimento de hipertensão (62).

#### **4.6.2. Doença Arterial Coronária**

Outra doença cujas complicações são passíveis de serem detetadas através da vasculatura retiniana é a doença arterial coronária ou doença cardíaca isquémica. Isquemia é o termo médico utilizado para definir um fornecimento sanguíneo inadequado para uma certa área do corpo devido a um bloqueio nas artérias que irrigam esse local. Assim, a doença cardíaca isquémica é caracterizada por um estreitamento das artérias coronárias que irrigam o miocárdio, sendo que vai chegar um menor fluxo sanguíneo ao mesmo, provocando a isquemia. Normalmente este estreitamento das artérias é causado por uma placa de ateroma, mas também pode ser secundário a uma trombose ou a um fenómeno vasospástico (64).

O método *gold standard* para o diagnóstico de doença arterial coronária é a angiografia coronária, no entanto os riscos deste método e os seus custos elevados impedem o seu uso na avaliação precoce dos pacientes em risco. Apesar de a realização de um ecocardiograma de esforço permitir a estratificação do risco da doença antes de se realizar a angiografia coronária, de forma menos invasiva e dispendiosa, têm vindo a ser explorados e desenvolvidos outros métodos para estratificar o risco de doença nestes pacientes. Anteriormente já verificámos que a microcirculação da retina é muito semelhante à microcirculação cardíaca, pelo que é possível avaliar o risco de doença arterial coronária examinando o calibre dos vasos da retina (64).

Num estudo coorte com uma população de 3654 pacientes com idade superior ou igual a 49 anos, foi medido o calibre das arteríolas e das vénulas da retina através de fotografias da retina, sendo calculado o rácio arteríola-vénula. O que se observou foi que em pessoas com idade entre os 49 e os 75 anos, vénulas mais largas foram associadas a morte por doença arterial coronária. Para além disto, em mulheres um rácio arteríola-vénula mais pequeno e arteríolas mais estreitas foram associadas a doença arterial coronária (58).

Noutro estudo observacional, *The Australian Heart Eye Study*, que avaliou 1680 pacientes com referência para uma avaliação de doença arterial coronária através de uma angiografia coronária. Utilizou-se um software semiautomático para quantificar

medidas geométricas dos vasos da retina, tais como a tortuosidade e a angulação dos ramos. O que se concluiu foi que vasos mais retos foram associados a doença arterial coronária (32).

As conclusões do primeiro estudo sugerem que as doenças microvasculares podem ter um certo papel no desenvolvimento da doença coronária em pessoas de meia-idade e principalmente em mulheres (58). Relativamente ao estudo *The Australian Heart Eye Study*, podemos concluir que várias medidas dos vasos da retina estão associadas a doença arterial coronária, sendo que nos indicam se a doença é mais severa. Assim, as fotografias da retina, com medição do calibre dos vasos, análise da sua tortuosidade e ângulo, por meio de programas específicos podem ser úteis na previsão de risco cardiovascular e deteção de doença arterial coronária (32).

O estudo coorte *ARIC*, onde se analisaram mais de 10 000 pacientes, foi um dos primeiros que quantificou o calibre arteriolar e venular e reportaram que as arteríolas mais estreitas previam um risco de doença arterial coronária a 3 anos, no entanto esta associação apenas foi encontrada em mulheres. No entanto, neste estudo não se percebeu se as arteríolas mais estreitas ou as vénulas mais largas, ou mesmo ambos eram responsáveis pelo incidente de doença arterial coronária (58).

No estudo *Blue Mountains Eye* percebeu-se que havia uma associação entre a variação do calibre de ambos os vasos e a mortalidade relacionada com doença arterial coronária. Neste estudo avaliaram-se 3654 pacientes através de retinografia e concluiu-se que vénulas mais largas previam um risco a 9 anos de morte por esta doença em mulheres e homens. Arteríolas mais estreitas previam, adicionalmente, morte por doença arterial coronária em mulheres (9).

Por último, no estudo de *Beaver Dam Eye* apenas foram incluídos 4926 pacientes sem história de doença coronária na análise, tendo sido seguidos durante 10 a 12 anos. As alterações nas arteríolas e vénulas previam ambas 40% a 70% de risco elevado de doença arterial coronária. Também se percebeu que existia uma relação entre a presença de microaneurismas, hemorragias e estreitamento arteriolar generalizado e um risco a 10 anos de desenvolver doença arterial coronária (9,14).

#### **4.6.3. Acidente Vascular Cerebral**

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma doença que resulta da lesão das células cerebrais, que morrem devido à ausência de oxigénio e de nutrientes, que se classifica genericamente em AVC isquémico e hemorrágico. Um AVC isquémico deve-se à interrupção do fluxo sanguíneo arterial, já quando ocorre uma hemorragia causada pela rutura de uma artéria designa-se de AVC hemorrágico (65).

Vários estudos revelaram a associação entre alterações retiniais e o AVC, tais como microaneurismas. No estudo de *Beaver Dam Eye*, já discutido anteriormente, descobriu-se uma relação entre a presença de microaneurismas, hemorragias e estreitamento arteriolar generalizado e um risco a 10 anos de acidente vascular cerebral (14).

No estudo *ARIC* a associação entre alterações microvasculares na retina e AVC foi avaliada recentemente. Foram encontradas fortes associações independentes dos fatores de risco conhecidos para esta doença (níveis da pressão arterial, tabagismo, medicação antihipertensiva e antidiabética, etc). A razão de probabilidade desta associação foi de 2,3 para estreitamento arteriolar generalizado, 2,0 para corte arteriovenoso e 1,9 para estreitamento arteriolar focal. De modo a verificar a relação com o risco de acidente vascular cerebral a 3 anos a probabilidade de associação entre AVC e corte arteriovenoso foi de 1,6 e com microaneurismas foi de 3,1 (14).

#### **4.6.4. Enxaqueca**

A enxaqueca é outra das doenças que pode afetar as estruturas da retina. É caracterizada como uma doença neurovascular que provoca cefaleia severa que pode durar desde algumas horas até vários dias, é maioritariamente unilateral e está associada a náuseas, vômitos e hipersensibilidade à luz, sons e odores. Em certos casos a dor é precedida por sintomas neurológicos visuais, motores e somatossensoriais, conhecidos como aura (39).

Existem alguns relatos de casos em que ocorreu vasoespasma transitório da retina de forma espontânea em certas pessoas que sofrem de enxaqueca o que justifica, pelo menos em parte, o quadro clínico retiniano. Por exemplo, um paciente que apresentava disrupção focal do fluxo sanguíneo em associação com uma crise aguda de enxaqueca, resolvido após 4 horas, demonstrou a natureza transitória destes eventos. Noutro paciente com história prévia de enxaqueca a examinação do fundo do olho mostrou um vasoespasma arteriolar focal no olho esquerdo enquanto no olho direito se observou oclusão arterial (39).

Assim, devido às semelhanças entre a microvasculatura do cérebro e da retina tem vindo a crescer o interesse na utilização de técnicas de avaliação da retina para explorar o envolvimento da mesma em doenças cerebrais. Foi feito um estudo em 15 pacientes com enxaqueca com aura, 15 pacientes sem aura e 22 sem enxaqueca (grupo controlo). Concluiu-se que em pessoas com enxaqueca com aura a zona avascular da fóvea se encontrava mais alargada, podendo indicar uma remodelação capilar ou eventos microvasculares isquémicos. Para além disto, notou-se uma redução na densidade dos vasos peripapilares superiores no grupo com enxaqueca com aura, o que pode sugerir que uma redução na perfusão vascular pode aumentar a suscetibilidade a dano estrutural do nervo ótico (39). Num estudo semelhante, com 28 pacientes que com enxaqueca com aura, 26 pacientes com enxaqueca sem aura e 34 pacientes saudáveis, concluiu-se que a densidade dos vasos diminuiu nos pacientes com enxaqueca com aura e sem aura e a fóvea também estava mais alargada (55).

De modo a perceber se a retina sofre alterações devido à enxaqueca, um estudo foi feito analisando a camada de fibras nervosas da retina através da tomografia de coerência ótica. A análise revelou uma redução da camada de fibras nervosas quando se comparava com os grupos controlo, sendo que se notou uma correlação inversa entre a espessura desta camada e o número de crises de cefaleia por mês. Isto sugere que a retina está relacionada com a enxaqueca, havendo especialmente alterações a nível

dos nervos (52). Resultados semelhantes foram encontrados por Colak *et al.* (2016) em que as camadas nervosa e do coróide se encontravam mais finas nos pacientes com enxaqueca com aura, também avaliadas por tomografia de coerência ótica (44). No entanto, Tan *et al.* (2005) realizaram um estudo idêntico, com uma técnica diferente, através de polarimetria de laser. Neste estudo não se encontrou diferenças entre a espessura da camada nervosa dos grupos de pacientes com enxaqueca e controlo, assim sendo concluíram que a retina não era afetada por esta doença (54).

No estudo ARIC também se investigou a associação entre as enxaquecas e sinais microvasculares da retina tais como estreitamento arteriolar e corte arteriovenoso, no entanto esta doença não estava associada a nenhum destes sinais, porém os pacientes com enxaqueca tinham maior probabilidade de apresentarem retinopatia. Para além disto, pessoas com enxaqueca tendem a ter calibres arteriolar e venular médios menores, no entanto, estas associações não tendem a persistir nos pacientes sem hipertensão ou diabetes (53).

#### **4.6.5. Disfunção erétil**

A disfunção erétil é definida como a incapacidade persistente de alcançar e/ou manter a ereção do pénis suficiente que possibilite uma atividade sexual satisfatória. Pode ser de etiologia psicológica ou orgânica, desta última os principais fatores de risco são a hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus, doença arterial coronária, obesidade e um estilo de vida sedentário. Os processos fisiológicos da ereção e da visão são ambos sensíveis a doenças sistémicas que afetem a microcirculação. Assim sendo, colocou-se a hipótese de que pacientes com disfunção erétil de etiologia orgânica apresentam alterações microvasculares na retina (60).

No estudo de Yilmaz *et al.* (2021), avaliaram-se as alterações vasculares da retina, utilizando a tomografia de coerência ótica, em pacientes que apresentavam disfunção erétil orgânica e comparou-se com o grupo controlo (pacientes saudáveis) e ainda com pacientes que tinham disfunção erétil de etiologia psicológica. Avaliou-se o olho direito de 80 pacientes com disfunção erétil dos quais 46 tinham etiologia orgânica e 40 voluntários saudáveis. O que se concluiu foi que a densidade dos vasos da retina era mais baixa nos pacientes com disfunção erétil orgânica do que nos pacientes com disfunção erétil psicológica e no grupo controlo. Esta densidade correlacionava-se com a velocidade sistólica máxima das artérias cavernosas penianas (60). Assim sendo, percebeu-se que esta técnica pode ser útil para avaliar a disfunção erétil, promovendo informação importante sobre a etiologia da doença, já que a probabilidade de diminuição da densidade dos vasos retinianos é mais elevada nos pacientes com disfunção erétil orgânica fase aos pacientes com disfunção erétil psicológica.

Outros autores relacionaram as alterações vasculares da retina com o fluxo sanguíneo arterial dos vasos cavernosos. Sabe-se que a doença aterosclerótica é um fator importante na disfunção erétil, podendo ser avaliada através de mudanças vasculares da retina. O estudo incluiu 75 pacientes, tendo a retina sido avaliada por fundoscopia e o fluxo sanguíneo das artérias cavernosas penianas foi medido por eco-Doppler, utilizando como variável a velocidade sistólica máxima das artérias. Percebeu-

se que a velocidade sistólica máxima estava relacionada com alterações da retina, com uma razão de probabilidade de 3,34 e concluiu-se que é possível prever alterações nas artérias penianas em doentes com disfunção erétil através da retina. Sendo este exame simples e prático, pode ser útil a utilização da fundoscopia na deteção da disfunção erétil (47).

Por último, um estudo realizado em 60 pacientes com disfunção erétil que foram divididos em dois grupos, A e B, consoante a sua velocidade sistólica máxima. Os pacientes do grupo A apresentavam uma velocidade sistólica máxima menor que 25cm/segundo, enquanto os pacientes do grupo B apresentavam uma velocidade sistólica máxima maior que 35 cm/segundo. A análise fundoscópica revelou que 32 pacientes apresentavam uma vasculatura da retina normal, no entanto 29 pacientes apresentavam anomalias na vasculatura. No grupo A 63,3% dos pacientes tinham alterações vasculares, enquanto apenas 33,3% dos pacientes do grupo B apresentavam estas alterações (41).

#### **4.6.6. Doença de Raynaud**

A doença de Raynaud, descoberta por Maurice Raynaud, começou por ser descrita na sua tese de doutoramento como manifestações que consistiam em palidez intermitente e cianose das extremidades, sendo que em casos de maior gravidade podia evoluir para necrose do membro. A doença caracteriza-se por crises de vasoconstrição, na ausência de doença orgânica dos vasos sanguíneos, que causa um bloqueio no fluxo sanguíneo, especialmente nas extremidades. Esta isquemia é normalmente seguida, num curto período, por hiperemia ativa ou pode ocorrer uma fase de cianose. Algumas complicações reportadas foram epilepsia, hemoglobinúria, hemiplegia transitória e inflamações agudas das articulações (40).

Evidências de que os vasos da retina sejam afetados são reduzidas, no entanto o próprio Maurice Raynaud considerou que dois pacientes apresentavam fotografias do fundo do olho invulgares. O primeiro paciente era um homem com 59 anos em que foi possível observar que os vasos da retina, nomeadamente a artéria central e os seus ramos, se encontravam mais estreitos. O segundo paciente era um homem com 22 anos que apresentava asfixia das extremidades e face azulada. Na presença de cianose, o paciente queixou-se de obstrução na visão que desapareceu após o ataque. Neste caso foi claramente observado que no início do ataque as artérias da retina estavam estreitadas e as veias encontravam-se túrgidas (40). Noutros estudos também se tentou perceber qual o papel da vasculatura ocular em pacientes com doença de Raynaud medindo a espessura do coróide e da mácula através de tomografia de coerência ótica, percebendo-se que a espessura era menor em pacientes que sofrem de doenças que provocam espasmos nos vasos sanguíneos, no entanto acontecia mais nas fases iniciais da doença (51).

Certos autores relataram um caso de uma mulher de 65 anos que desenvolveu uma hemorragia retiniana acompanhada pela doença de Raynaud. O exame da retina foi efetuado por fundoscopia e era possível observar pontos de hemorragia ao longo de toda a retina e tortuosidade aumentada dos vasos, sendo que a doente foi diagnosticada

com doença de Raynaud. Cinco meses depois a hemorragia estava significativamente menor. Esta hemorragia atípica sem qualquer outra causa ocular exceto o fenómeno de Raynaud permite estabelecer a relação entre ambos os eventos, no entanto, são necessários mais estudos com uma população maior para chegar a esta correlação (43).

No estudo de *Salmenson et al.* (1992) participaram 42 pacientes, 18 dos quais tinham doença de Raynaud, 8 tinham diagnóstico de doença do tecido conjuntivo, sendo as mais prevalentes lúpus eritematoso sistémico e polimiosite, mas sem apresentarem doença de Raynaud e 16 eram participantes saudáveis. Após mergulhar a mão em água gelada (de modo a promover a vasoconstrição) a velocidade média dos leucócitos capilares da mácula, avaliada por entoptoscopia de campo azul, diminuiu significativamente (30%) no grupo com doença de Raynaud, 10 minutos após retirar a mão da água este grupo mantinha uma diferença significativa (17%) na velocidade dos leucócitos retinianos. As alterações na velocidade dos leucócitos capilares da mácula podem ser interpretadas como alterações no fluxo sanguíneo capilar da retina, já que os leucócitos bloqueiam o lúmen dos capilares quando transitam nos mesmos. Assim, os resultados deste estudo demonstram que nos pacientes com doença de Raynaud, que apresentavam vasoespasmo nos dedos após imersão em água gelada, houve uma diminuição marcada do fluxo sanguíneo capilar da retina. Também se observou que a diminuição do fluxo ocorreu apesar do aumento na pressão arterial e, por isso, concluiu-se que a vasoconstrição acontecia apenas ao nível das arteríolas da retina (42).

## 5. Conclusões

São diversas as técnicas disponíveis para analisar o fundo do olho, apresentando cada uma delas um contexto de utilização particular. As técnicas que envolvem administração de agentes de contraste, como sejam as técnicas de angiografia discutidas, são as mais invasivas. A tomografia de coerência ótica é mais dispendiosa e, por este motivo, pouco utilizada na prática clínica diária, apesar de bastante utilizada em contexto de investigação. A fundoscopia continua a ser das técnicas mais utilizadas para análise dos vasos retinianos e deteção das alterações mais comuns.

As principais alterações vasculares identificadas nas doenças cardiovasculares incluem o estreitamento arteriolar e venular, o “corte” arteriovenoso, hemorragias, edema, aneurismas e alterações na densidade dos vasos. Quanto à hipertensão, o estreitamento arteriolar focal e o “corte” arteriovenoso aparentam funcionar como marcadores de doença hipertensiva, estando também relacionados com a sua gravidade. No caso da doença arterial coronária, foi possível aferir que o calibre arteriolar e venular pode estar associado ao risco de desenvolver doença arterial coronária. Poucas associações foram feitas entre o acidente vascular cerebral e alterações na retina, no entanto descobriu-se uma relação entre a presença de microaneurismas, hemorragias e estreitamento arteriolar generalizado e um risco de desenvolver doença arterial coronária e acidente vascular cerebral a 10 anos. Nos doentes com enxaqueca com aura e sem aura a frequência das crises pode relacionar-se com a diminuição da densidade vascular, detetando-se ainda um alargamento da fóvea. Uma vez que a disfunção erétil é uma doença com implicações microvasculares também se pôde aferir que a mesma pode causar diminuição da densidade dos vasos. No caso do fenómeno de Raynaud, vários estudos indicam que o mesmo, ao provocar vasoconstrição nas extremidades, também provoca fenómenos de vasoconstrição e vasoespasma das artérias da retina.

Em suma, a retina pode funcionar como uma “janela” para a vasculatura arterial, incluindo a cardíaca e cerebral, auxiliando no diagnóstico de diferentes doenças, nomeadamente na avaliação da sua gravidade, contribuindo também para o prognóstico e para o estabelecimento do risco cardiovascular.

## 6. Referências Bibliográficas

1. Standring, S., R Borley, N., Collins, P., R Crossman, A., A Gatzoulis, M., C Healy, J., Johnson, D., Mahadevan, V., LM Newell, R., & B Wigley, C. (2008). *Gray's Anatomy* (40th ed.).
2. Netter, F. (2014). *Atlas of Human Anatomy* (J. T. Hansen, B. Benninger, J. Brueckner-Collins, T. Hoagland, & R. S. Tubbs, Eds.; 6th ed.). Saunders.
3. Moore, K., Dalley, A., & Agur, A. (2014). *Clinically Oriented Anatomy* (C. Taylor, Ed.; 7th ed.).
4. Seeley, R., Stephens, T., & Tate, P. (2005). *Anatomia e Fisiologia* (M. Lange & K. Queck, Eds.; 6th ed.). Lusociência.
5. Marieb, E., Wilhelm, P., Mallatt, J. (2014). *Human Anatomy* (E. Liberti, J. Lachat & J. Thomazini, Eds.; 7th ed.).
6. McCullough, H. K., Reinert, C. G., Hynan, L. S., Albiston, C. L., Inman, M. H., Boyd, P. I., Welborn, M. B., Clagett, G. P., & Modrall, J. G. (2004). Ocular findings as predictors of carotid artery occlusive disease: Is carotid imaging justified? *Journal of Vascular Surgery*; 40(2): 279–286. doi.org/10.1016/j.jvs.2004.05.004.
7. Farrah, T. E., Dhillon, B., Keane, P. A., Webb, D. J., & Dhaun, N. (2020). The eye, the kidney, and cardiovascular disease: old concepts, better tools, and new horizons. *Kidney Int*; 98(2):323–342. doi.org/10.1016/j.kint.2020.01.039.
8. Cohen, R., Padilla, J., Light, D., & Diller, R. (2010). Carotid artery occlusive disease and ocular manifestations: Importance of identifying patients at risk. *Optometry*; 81(7): 359–363. doi.org/10.1016/j.optm.2009.10.013.
9. Liew, G., & Wang, J. J. (2011). Retinal Vascular Signs: A Window to the Heart? *Revista Española de Cardiología* (English Edition); 64(6):515–521. doi.org/10.1016/j.rec.2011.02.017.
10. Liew, G., Wang, J. J., Mitchell, P., & Wong, T. Y. (2008). Retinal vascular imaging: a new tool in microvascular disease research. *Circ Cardiovasc Imaging*; 1(2): 156–161. doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.108.784876.
11. Newman, A. R., Andrew, N. H., & Casson, R. J. (2017). Review of paediatric retinal microvascular changes as a predictor of cardiovascular disease. *Clin Exp Ophthalmol*; 45(1):33–44. doi.org/10.1111/ceo.12773.
12. Flammer, J., Konieczka, K., Bruno, R. M., Viridis, A., Flammer, A. J., & Taddei, S. (2013). The eye and the heart. *Eur Heart J*; 34(17):1270–1278. doi.org/10.1093/eurheartj/eh023.

13. Li, L. J., Ikram, M. K., & Wong, T. Y. (2016). Retinal vascular imaging in early life: Insights into processes and risk of cardiovascular disease. *J Physiol*; 594(8): 2175–2203. doi.org/10.1113/JP270947.
14. Wong, T. Y., Klein, R., Klein, B. E. K., Tielsch, J. M., Hubbard, L., & Nieto, F. J. (2001). Retinal Microvascular Abnormalities and their Relationship with Hypertension, Cardiovascular Disease, and Mortality. *Surv Ophthalmol*; 46(1):59-80. doi: 10.1016/s0039-6257(01)00234-x.
15. Lupidi, M., Coscas, F., Cagini, C., Fiore, T., Spaccini, E., Fruttini, D., & Coscas, G. (2016). Automated Quantitative Analysis of Retinal Microvasculature in Normal Eyes on Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol*; 169: 9–23. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.06.008>.
16. Doenças cardiovasculares – SNS. (2017, October 4). Doenças Cardiovasculares. <https://r-3.sns.gov.pt/noticias/2017/10/04/doencas-cardiovasculares/>
17. Shahab Shahid. (2021). [2022, fevereiro, 5]. Blood vessels and nerves of the eye. <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/blood-vessels-and-nerves-of-the-eye>.
18. Pastor C, J., Rodriguez De La Rua, E., & Mart, F. (2002). Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology. *Prog Retin Eye Res*; 21(1):127-144. doi: 10.1016/s1350-9462(01)00023-4.
19. Grudzińska, E., & Modrzejewska, M. (2018). Modern Diagnostic Techniques for the Assessment of Ocular Blood Flow in Myopia: Current State of Knowledge. *J Ophthalmol*; 2018:4694789. doi.org/10.1155/2018/4694789.
20. Bittner, M., Faes, L., Boehni, S. C., Bachmann, L. M., Schlingemann, R. O., & Schmid, M. K. (2016). Colour Doppler analysis of ophthalmic vessels in the diagnosis of carotic artery and retinal vein occlusion, diabetic retinopathy and glaucoma: systematic review of test accuracy studies. *BMC Ophthalmology*; 16(1): 1–9. doi.org/10.1186/s12886-016-0384-0.
21. Chatziralli, I. P., Kanonidou, E. D., Keryttopoulos, P., Dimitriadis, P., & Papazisis, L. E. (2012). The Value of Fundoscopy in General Practice. *Open Ophthalmol J*; 6:4-5. doi: 10.2174/1874364101206010004.
22. Kipli, K., Hoque, M. E., Lim, L. T., Mahmood, M. H., Sahari, S. K., Sapawi, R., Rajaei, N., & Joseph, A. (2018). A Review on the Extraction of Quantitative Retinal Microvascular Image Feature. *Comput Math Methods Med*; 2018:4019538. doi.org/10.1155/2018/4019538.
23. Xu, L., Burke, T. R., Greenberg, J. P., Mahajan, V. B., & Tsang, S. H. (2012). Infrared imaging and optical coherence tomography reveal early-stage astrocytic hamartomas not detectable by fundoscopy. *Am J Ophthalmol*; 153(5): 883-889. doi.org/10.1016/j.ajo.2011.10.033.

24. Van Bentum, R. E., Baniaamam, M., Kinaci-Tas, B., van de Kreeke, J. A., Kocyigit, M., Tomassen, J., den Braber, A., Visser, P. J., ter Wee, M. M., Serné, E. H., Verbraak, F. D., Nurmohamed, M. T., & van der Horst-Bruinsma, I. E. (2020). Microvascular changes of the retina in ankylosing spondylitis, and the association with cardiovascular disease – the eye for a heart study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*; 50(6):1535–1541. doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.08.013.
25. Walter, T., Massin, P., Erginay, A., Ordonez, R., Jeulin, C., & Klein, J. C. (2007). Automatic detection of microaneurysms in color fundus images. *Med Image Anal*; 11(6): 555–566. doi.org/10.1016/j.media.2007.05.001.
26. Abramoff, M. D., Garvin, M. K., & Sonka, M. (2010). Retinal imaging and image analysis. *IEEE Ver Biomed Eng*; 3:169–208. doi.org/10.1109/RBME.2010.2084567.
27. Giancardo, T. Automated fundus images analysis techniques to screen retinal diseases in diabetic patients. Université de Bourgogne, 2011. ffNNT: 2011DIJOS009ff. fftel00692354.
28. Kauppi, Tomi., & Lappeenranta teknillinen yliopisto. (2010). Eye fundus image analysis for automatic detection of diabetic retinopathy. Lappeenranta University of Technology.
29. Klein, R., Klein, B. E. K., & Moss, S. E. (1997). The Relation Of Systemic Hypertension To Changes In The Retinal Vasculature: The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*; 95:329-350.
30. Klein, R., Klein, B. E. K., Moss, S. E., & Wang, Q. (1993). Blood Pressure, Hypertension And Retinopathy In A Population. *Trans Am Ophthalmol Soc*; 91:207-226.
31. Doubal, F. N., Hokke, P. E., & Wardlaw, J. M. (2009). Retinal microvascular abnormalities and stroke: A systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 80(2):158–165. doi.org/10.1136/jnnp.2008.153460.
32. Wang, S. B., Mitchell, P., Liew, G., Wong, T. Y., Phan, K., Thiagalingam, A., Joachim, N., Burlutsky, G., & Gopinath, B. (2018). A spectrum of retinal vasculature measures and coronary artery disease. *Atherosclerosis*; 268: 215–224. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.008.
33. Chandra, A., Seidelmann, S. B., Claggett, B. L., Klein, B. E., Klein, R., Shah, A. M., & Solomon, S. D. (2019). The association of retinal vessel calibres with heart failure and long-term alterations in cardiac structure and function: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Eur J Heart Fail*; 21(10):1207–1215. doi.org/10.1002/ejhf.1564.

34. Poplin, R., Varadarajan, A. V., Blumer, K., Liu, Y., McConnell, M. V., Corrado, G. S., Peng, L., & Webster, D. R. (2018). Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. *Nat Biomed Eng*; 2(3): 158–164. doi.org/10.1038/s41551-018-0195-0.
35. Morgan, J., Huckfeldt, R., & Wong, R. O. L. (2005). Imaging techniques in retinal research. *Exp Eye Research*; 80(3):297–306. doi.org/10.1016/j.exer.2004.12.010.
36. Goh, J. K. H., Cheung, C. Y., Sim, S. S., Tan, P. C., Tan, G. S. W., & Wong, T. Y. (2016). Retinal Imaging Techniques for Diabetic Retinopathy Screening. *J Diabetes Sci Technol*; 10(2):282–294. doi.org/10.1177/193229681662949.
37. Keane, P. A., & Sadda, S. R. (2014). Retinal imaging in the twenty-first century: State of the art and future directions. *Ophthalmology*; 121(12):2489–2500. doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.054.
38. Bajwa, A., Aman, R., & Reddy, A. K. (2015). A comprehensive review of diagnostic imaging technologies to evaluate the retina and the optic disk. *Int Ophthalmol*; 35(5):733–755. doi.org/10.1007/s10792-015-0087-1.
39. McKendrick, A. M., & Nguyen, B. N. (2022). The eye in migraine: a review of retinal imaging findings in migraine. *Clin Exp Optom*; 105(2):186–193. doi.org/10.1080/08164622.2021.1971045.
40. Blakeslee Dunphy, E. (1932). Ocular Manifestations Of Raynaud's Disease. *Trans Am Ophthalmol Soc*; 30: 420–430.
41. Emarah, A. M., El-Haggag, S. M., Osman, I. A., & Khafagy, A. W. S. (2010). Correlation between penile cavernosal artery blood flow and retinal vascular findings in arteriogenic erectile dysfunction. *Clin Ophthalmol*; 4(1):1047–1051. doi.org/10.2147/OPHTH.S11334.
42. Salmenson, B. D., Reisman, J., Sinclair, S. H., & Burge, D. (1992). Macular Capillary Hemodynamic Changes Associated with Raynaud's Phenomenon. *Ophthalmology*; 99(6): 914–919. doi.org/10.1016/S0161-6420(92)31874-3.
43. Park, C. K., Lee, S. J., & Park, J. M. (2015). A Case of Monocular Retinal Blot Hemorrhage in a Patient with Raynaud's Phenomenon. *Journal of the Korean Ophthalmological Society*; 56(4):620-626. doi.org/10.3341/jkos.2015.56.4.620.
44. Colak H., Kantarci F. A., Tatar M. G., Eryilmaz M., Uslu H., Goker H., Yildirim A., & Gurler B. (2016). Retinal nerve fiber layer, ganglion cell complex, and choroidal thicknesses, in migraine. *ARQ Bras Oftalmol*; 79(2):78-81. doi: 10.5935/0004-2749.20160024.
45. Freund K. B., Sarraf D., Mieler W. F., & Yannuzzi L.A. (2017). *The Retinal Atlas*, 2E. Elsevier Health Sciences.

46. Kappelle L. J., Koudstaal P. J., Gijn J. van., Ramos L. M., & Keunen J. E. (1988). Carotid angiography in patients with lacunar infarction. A prospective study. *Stroke*; 19(9):1093-6. doi: 10.1161/01.str.19.9.1093.
47. Kawanishi, Y., Kimura, K., Nakanishi, R., Numata, A., & Taguchi, H. (2003). Retinal vascular findings and penile cavernosal artery blood flow. *BJU Int*; 92(9):977-980. doi:10.1111/j.1464-410x.2003.04504.x.
48. Klein, R., Sharrett, A. R., Klein, B. E. K., Chambless, L. E., Cooper, L. S., Hubbard, L. D., & Evans, G. (2000). Are Retinal Arteriolar Abnormalities Related to Atherosclerosis? The Atherosclerosis Risk in Communities Study From the Department of Ophthalmology and Visual Sciences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 20(6):1644-50, doi: 10.1161/01.atv.20.6.1644.
49. McDonough J. R., Garrison G. E., & Hames C. G. (1964). Blood pressure and hypertensive disease among negroes and whites. A study in Evans County, Georgia. *Ann Intern Med*; 61:208-228. doi: 10.7326/0003-4819-61-2-208.
50. Patton N., Aslam T., MacGillivray T., Pattie A., Deary I. J., & Dhillon B. (2005). Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat*; 206(4): 319-348. doi: 10.1111/j.1469-7580.2005.00395. x.
51. Pierro L., Del Turco C., Miserocchi E., & Ingegnoli F. (2014). Choroidal Changes in Patients with Raynaud's Phenomenon Secondary to Connective Tissue Disease: Study of Vascular Eye Involvement in Patients Affected by Raynaud's Phenomenon with in vivo Noninvasive EDI-OCT. *Optical Coherence Tomography*. Karger Publishers, 2014. 4:127-130. doi.org/10.1159/000355973.
52. Reggio E., Chisari C. G., Ferrigno G., Patti F., Donzuso G., Sciacca G., Avitabile T., Faro S., & Zappia M. (2017). Migraine causes retinal and choroidal structural changes: evaluation with ocular coherence tomography. *J Neurol*; 264(3):494-502. doi: 10.1007/s00415-016-8364-0.
53. Rose K. M., Wong T. Y., Carson A. P., Couper D. J., Klein R., & Sharrett A. R. (2007). Migraine and retinal microvascular abnormalities. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*; 15;68(20):1694-700. doi: 10.1212/01.wnl.0000261916.42871.05.
54. Tan F. U., Akarsu C., & Güllü R. (2005). Retinal nerve fiber layer thickness is unaffected in migraine patients. *Acta Neurol Scand*; 112(1):19-23. doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00423. x.
55. Ulusoy M. O., Horansali B., & Kal. A. (2019). Retinal vascular density evaluation of migraine patients with and without aura and association with white matter

- hyperintensities. *Acta Neurol Belg*; 119(3):411-417. doi: 10.1007/s13760-019-01094-7.
56. Wang, J J., Liew, G., Wong, T., Smith, W., Klein, R., Leeder, S R., & Mitchell, P. (2006). Retinal vascular calibre and the risk of coronary heart disease-related death. *Heart*; 92(11):1583–1587. doi: 10.1136/hrt.2006.090522.
57. Widmaier, E. P., Raff H., & Strang, K. T. (2006). *Vander's human physiology (Vol 5)*. New York, NY: McGraw-Hill.
58. Wong T. Y., Klein R., Sharrett A. R., Duncan B. B., Couper D. J., & Tielsch J. M. (2002). Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA*; 287(9):1153-9. doi: 10.1001/jama.287.9.1153.
59. Wong T. Y., Klein R., Nieto F. J., Klein B. E. K., Sharrett A. R., Meuer S. M., Hubbard L., & Tielsch J. M. (2003). Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: a population-based case-control study. *Ophthalmology*; 110(5):933-40. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00084-8.
60. Yilmaz, H., Gultekin, H. M., & Yalcin, A. (2021). Erectile dysfunction and retinal microvascular network: an optical coherence tomography angiography study. *Int J Impot Res*; 33(3):318-324. doi: 10.1038/s41443-020-0289-6.
61. Yu T, Mitchell P, Berry G, *et al.* (1998). Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension. *Arch Ophthalmol*; 116(1):83-9. doi: 10.1001/archophth.116.1.83.
62. Kamran Ikram, M., Witteman, J. C., Vingerling, J. R., Breteler, M. M., Hofman, A., TVM de Jong, P., & Mki, B. (2006). Retinal Vessel Diameters and Risk of Hypertension The Rotterdam Study From the Departments of Epidemiology. *Hypertension*; 47(2):189-194. doi.org/10.1161/01.HYP.0000199104.61945.33.
63. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Rosei, E. A., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., & Zamorano, J. L. (2018). ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*; 39(33): 3021–3104. doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339.
64. Neumann, F. J., Sechtem, U., Banning, A. P., Bonaros, N., Bueno, H., Bugiardini, R., Chieffo, A., Crea, F., Czerny, M., Delgado, V., Dendale, P., Knuuti, J., Wijns, W., Flachskampf, F. A., Gohlke, H., Grove, E. L., James, S., Katriotis, D., Landmesser, U., & Clapp, B. (2020). ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*; 41(3): 407–477. doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425.

65. Kuriakose, D., & Xiao, Z. (2020). Molecular Sciences Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*; 21(20): 7609; <https://doi.org/10.3390/ijms21207609>.