

Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Edição V

Capítulo 10

RETINOPATIA DIABÉTICA E TERAPIAS PERSONALIZADAS

CAROLINA BEATRICI HOSCH¹
WILLIAM FARDO CARDOSO¹
AMIRA ABED¹
BETINA FOSSATI CHISTÉ FLORIAN¹
ISABELLA RONCHETTI MARTINS XAVIER¹
RODRIGO SANDRIN RIGHESO NEIRA DEL BEN¹
LUCAS DE OLIVEIRA SCHIRMER¹
SOPHIA RONCHETTI MARTINS XAVIER¹
AMANDA DA SILVA ARAÚJO¹

1. Discente - Medicina em Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).

Palavras-chave

Retinopatia Diabética; Terapias Personalizadas; Tratamento.

INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética (RD) é uma complicação microvascular do diabetes mellitus (DM) e constitui a principal causa de cegueira evitável em adultos (TEO *et al.*, 2021). Resulta de danos progressivos aos vasos sanguíneos da retina, levando à isquemia, hemorragias e, em estágios avançados, à formação de neovasos (WELLS *et al.*, 2016; KANG & YANG, 2020). A prevalência aumenta com o tempo de duração do DM, sendo mais frequente no tipo 1, mas também é presente no tipo 2 (WAHEED *et al.*, 2023; TAN & WONG, 2023). Além da hiperglicemia crônica, fatores como hipertensão arterial, dislipidemia, nefropatia, obesidade e anemia contribuem para sua progressão (TONG *et al.*, 2022; YAO *et al.*, 2019; TANG *et al.*, 2023).

Clinicamente, a RD é classificada em duas formas: não proliferativa, caracterizada por alterações microvasculares sem neovascularização, e proliferativa, marcada pela presença de neovasos e maior risco de perda visual grave. Sua evolução silenciosa dificulta o diagnóstico precoce, tornando imprescindível a vigilância contínua e os exames oftalmológicos regulares (DONG *et al.*, 2022).

Nos últimos anos, avanços em biotecnologia, inteligência artificial (IA) e medicina de precisão têm possibilitado uma abordagem mais individualizada, com ferramentas como a tomografia de coerência óptica (OCT), a angiografia por OCT (angio-OCT) e biomarcadores inflamatórios e angiogênicos, permitindo estratificação de risco e escolha terapêutica direcionada (HUANG *et al.*, 2022; LIU & WU, 2021). Este capítulo abordará os fundamentos das terapias personalizadas para a RD, suas aplicações clínicas atuais e as perspectivas futuras, inte-

grando inovações diagnósticas e estratégias terapêuticas que visam preservar a visão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

MÉTODOS

Este capítulo foi elaborado a partir de uma revisão narrativa da literatura científica recente sobre retinopatia diabética. A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, com foco nos fundamentos das terapias personalizadas aplicadas à retinopatia diabética, bem como em suas aplicações atuais e perspectivas futuras. A seleção priorizou estudos relevantes, atuais e metodologicamente consistentes.

DISCUSSÃO E RESULTADOS

Fundamentos das terapias personalizadas

As terapias personalizadas na RD baseiam-se na premissa de que a variabilidade genética, metabólica e morfológica de cada paciente influencia não apenas a suscetibilidade à doença, mas também sua progressão e resposta terapêutica. Estudos genéticos e de imagem indicam que a estratificação de risco baseada em marcadores biomoleculares, associada a dados clínicos, pode otimizar intervenções e reduzir efeitos adversos.

No campo genético, polimorfismos em genes relacionados à angiogênese e inflamação têm sido amplamente investigados. Variantes no VEGFA mostraram associação significativa com maior risco de RD, sobretudo na forma proliferativa, em meta-análises e estudos caso-controle, embora a consistência dos achados varie entre populações e delineamentos (WANG *et al.*, 2021). Polimorfismos no ICAM1, especialmente o K469E (rs5498), associam-se à progressão da doença e à maior inflamação vascular, reforçando o papel da adesão leucocitária e da disfunção endotelial na patogênese (ZHOU

et al., 2023; LI *et al.*, 2021). Em relação ao RAGE/AGER, variantes como Gly82Ser e 2245G > A apresentam resultados conflitantes, visto que alguns estudos sugerem efeito protetor, enquanto outros não identificam associação estatisticamente significativa, apontando influência de fatores étnicos e ambientais (LIU *et al.*, 2020; AHMAD *et al.*, 2019).

A farmacogenética dos anti-VEGF em RD e edema macular diabético (EMD) é um campo emergente. Embora estudos de associação e GWAS em doenças maculares indiquem potencial para predição de resposta, grandes coortes, como o CATT, não encontraram evidência robusta que justifique a genotipagem como rotina clínica (KLOECKENER-GRUISSEM *et al.*, 2022; LOTERY *et al.*, 2021), sugerindo que a utilidade clínica permanece experimental.

Em contraste, os biomarcadores de imagem obtidos por tomografia de coerência óptica (OCT) e OCT angiográfica (OCT-A) já apresentam aplicabilidade imediata. Alterações como DRIL (*disorganization of the retinal inner layers*), espessura central macular aumentada, cistos hiporreflectivos, focos hiperreflectivos e ruptura da zona elipsoide correlacionam-se com pior prognóstico visual e menor probabilidade de resposta anatômica aos anti-VEGF (SUN *et al.*, 2022; COSCAS *et al.*, 2021). Na OCT-A, parâmetros como densidade vascular, área da zona avascular foveal (FAZ) e métricas de perfusão têm valor prognóstico e podem antecipar a necessidade de tratamentos mais frequentes ou mudança de estratégia terapêutica (SPAIDE *et al.*, 2020; BORRELLI *et al.*, 2021).

Assim, a integração de dados genéticos, clínicos e de imagem permite construir modelos de estratificação de risco mais precisos. Estudos recentes exploram algoritmos baseados em radiômica de OCT combinada a genótipos para prever resposta e necessidade de retrata-

mento, porém, a maioria ainda deriva de análises retrospectivas e coortes pequenas, carecendo de validação prospectiva multicêntrica (MADDALENA *et al.*, 2023).

Do ponto de vista prático, os marcadores morfológicos já podem orientar condutas: pacientes com DRIL extenso ou má integridade da zona elipsoide podem ser encaminhados precocemente para terapias alternativas, como implantes de corticosteroides intravítreos, enquanto aqueles com biomarcadores favoráveis podem seguir regimes de *treat-and-extend* com anti-VEGF. Contudo, a genotipagem, embora promissora, ainda deve ser reservada a contextos de pesquisa, devido à variabilidade interpulacional, ausência de replicação consistente e impacto clínico modesto de polimorfismos isolados.

Diante disso, a personalização terapêutica na RD já é viável com base em biomarcadores de imagem e caminha para um cenário em que perfis genéticos validados integrarão algoritmos clínicos de decisão. Para isso, é imprescindível que futuras pesquisas incluam populações diversas, padronizem métricas de OCT/OCT-A e conduzam ensaios prospectivos que testem modelos integrados de predição, visando a transição da evidência experimental para a prática clínica consolidada.

Aplicações atuais e perspectivas futuras

A compreensão aprofundada dos mecanismos fisiopatológicos da RD e o avanço das abordagens diagnósticas e terapêuticas têm sido essenciais para aperfeiçoar o manejo da doença e a qualidade de vida dos pacientes acometidos. O diagnóstico precoce e o monitoramento contínuo da RD são cruciais para conter a progressão da doença e prevenir a perda visual irreversível (TAN & WONG, 2023).

As abordagens diagnósticas incluem o exame oftalmológico completo, que inclui a oftalmoscopia direta e indireta, biomicroscopia com midríase e retinografia. Com os avanços tecnológicos, ferramentas como a OCT-A e os sistemas de imagem de campo amplo têm proporcionado avaliação mais detalhada da microvasculatura e da periferia retiniana (WAHEED *et al.*, 2023). A IA tem sido incorporada à triagem e à análise automatizada de imagens retinianas, favorecendo o rastreamento populacional e a detecção precoce da doença (DONG *et al.*, 2022).

Além das tecnologias de imagem, os biomarcadores vêm ganhando relevância no diagnóstico e no acompanhamento da RD. Substâncias como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), proteínas do complemento (C3 e C5a), hemoglobina glicada (HbA1c) e RNAs longos não codificantes (lncRNAs) têm demonstrado associação com os mecanismos patológicos da RD e são promissores para a estratificação de risco (BISWAS *et al.*, 2022; TONG *et al.*, 2022; YAO *et al.*, 2019). No campo terapêutico, as injeções intravítreas de anti-VEGF, como ranibizumabe e bevacizumabe, são consideradas primeira linha para o tratamento do edema macular diabético (EMD) e da neovascularização, por sua capacidade de inibir a angiogênese e reduzir o edema retiniano (TANG *et al.*, 2023; WELLS *et al.*, 2016). Outros tratamentos incluem a panfotocoagulação retiniana (PRP), indicada para isquemia periférica, e a vitrectomia, empregada em casos avançados com hemorragia vítrea persistente ou descolamento tracional da retina. Além disso, terapias anti-inflamatórias têm sido exploradas como alternativa ou adjuvante, considerando o papel da inflamação crônica na fisiopatologia da RD (KANG & YANG, 2020).

Com o aumento da prevalência global da diabetes e o envelhecimento populacional, a demanda por estratégias mais eficientes e personalizadas é crescente (TEO *et al.*, 2021). Nesse contexto, a medicina personalizada surge como um caminho promissor, ao integrar fatores genéticos, clínicos e ambientais para individualizar o cuidado e otimizar os resultados.

Entre as inovações futuras, destaca-se o uso ampliado da IA para prognóstico e personalização terapêutica (HUANG *et al.*, 2022). Novos métodos de imagem, como aprimoramentos na OCT e na OCT-A, tendem a oferecer maior precisão na avaliação da microvasculatura. A nanotecnologia também desponta como aliada na superação da barreira hematorretiniana, aumentando a eficácia de fármacos e favorecendo a regeneração neural (LIU & WU, 2021).

Além disso, terapias gênicas e novos agentes farmacológicos, como o faricimab, que atua em múltiplas vias patogênicas, vêm sendo testados com resultados promissores (OHARA *et al.*, 2023). A tendência é que o uso de biomarcadores, incluindo marcadores genéticos e proteicos, torne-se cada vez mais central na condução da medicina de precisão, permitindo identificar subgrupos de pacientes que melhor respondem a intervenções específicas (JESUS *et al.*, 2025).

Desafios e limitações

A implementação de terapias personalizadas na RD enfrenta barreiras significativas. A maioria dos dados genéticos ainda se concentra em populações europeias, o que limita a aplicabilidade clínica de polimorfismos como VEGFA, ICAM1 e RAGE em outras etnias, reforçando a necessidade de ampliar bancos genômicos diversificados (WANG *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2023). Além disso, a integração de biomarcadores emergentes, como VEGF,

IL-6 e lncRNAs, exige infraestrutura laboratorial avançada, interoperabilidade de dados e suporte tecnológico robusto (LI *et al.*, 2021; AHMAD *et al.*, 2019).

Modelos de inteligência artificial, como IDx-DR e Google Health, já mostram alta acurácia na triagem e detecção de RD, mas ainda enfrentam desafios de padronização, validação multicêntrica e regulação ética e legal (ABRÀMOFF *et al.*, 2018; GULSHAN *et al.*, 2016).

No campo terapêutico, fármacos anti-VEGF permanecem limitados pela necessidade de injeções intravítreas frequentes, aumentando o risco de abandono do tratamento e complicações cumulativas (HEIER *et al.*, 2021; MITCHELL *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A RD, proveniente de alterações metabólicas crônicas como a DM, representa um estresse microvascular aos vasos retinianos frequentemente encontrados entre seus portadores. De início silencioso e assintomático, a doença requer métodos diagnósticos cada vez mais individualizados, que integrem biomarcadores de imagem como OCT e OCT-A, tecnologias avançadas de aquisição de imagem e ferramentas de inteligência artificial. O monitoramento contínuo dos portadores com fatores de risco

conhecidos é essencial para possibilitar a detecção precoce e orientar intervenções capazes de prevenir o comprometimento visual grave e, na ausência de tratamento adequado, a cegueira.

Como panorama atual, o *follow-up* de um paciente inicia ao ser diagnosticado com a condição retiniana e, então, iniciado o tratamento de primeira linha (Anti-VEGF) a fim de remediar a condição. Trata-se de uma abordagem ainda majoritariamente reativa, voltada ao tratamento após a manifestações de lesões clinicamente detectáveis. Entretanto, com o avanço tecnológico e a inclusão de IA a serviço do diagnóstico e de biomarcadores fidedignos à população que está sendo rastreada, o manejo da doença tende a tornar-se proativo e altamente personalizado, permitindo identificar alterações subclínicas, estratificar o risco individual de progressão, prever a resposta terapêutica e ajustar a conduta antes que ocorra dano irreversível.

Para que essa transição de panoramas diagnósticos e de manejo do paciente se consolide de fato, há necessidade de maior integração de evidências em pesquisas multicêntricas, validação em populações diversas, padronização de métricas e integração nas rotinas clínicas, o que garantirá a modificação de um modelo uniforme para um modelo preditivo e direcionado, com potencial de transformar a RD em uma condição cada vez mais prevenível e controlável, preservando a visão e a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BISWAS, S. *et al.* Expressions of serum lncRNAs in diabetic retinopathy: a potential diagnostic tool. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, 2022. doi: 10.3389/fendo.2022.851967.
- DONG, X. *et al.* Evaluation of an artificial intelligence system for the detection of diabetic retinopathy in chinese community healthcare centers. *Frontiers in Medicine*, v. 9, 2022. doi: 10.3389/fmed.2022.883462
- HUANG, X. *et al.* Artificial intelligence promotes the diagnosis and screening of diabetic retinopathy. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, 2022. doi: 10.3389/fendo.2022.946915.
- JESUS, V.L.S. *et al.* Retinopatia diabética: associação entre biomarcadores e diagnóstico. *Revista dos Seminários de Iniciação Científica*, v. 7, 2025.
- KANG, Q. & YANG, C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biology*, v. 37, p. 101799, 2020. doi: 10.1016/j.redox.2020.101799.
- LIU, Y. & WU, N. Progress of nanotechnology in diabetic retinopathy treatment. *International Journal of Nanomedicine*, v. 16, p. 1391, 2021. doi: 10.2147/IJN.S294807.
- OHARA, H. *et al.* Faricimab for diabetic macular edema in patients refractory to ranibizumab or aflibercept. *Medicina*, v. 59, p. 1125, 2023. doi: 10.3390/medicina59061125.
- TAN, T.E. & WONG, T.Y. Diabetic retinopathy: looking forward to 2030. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, 2023. doi: 10.3389/fendo.2022.1077669.
- TANG, L. *et al.* Inflammation in diabetic retinopathy: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. *Neural Regeneration Research*, v. 18, p. 976, 2023. doi: 10.4103/1673-5374.355743
- TEO, Z.L. *et al.* Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, v. 128, p. 1580, 2021. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
- TONG, Y. *et al.* The role of inflammation in immune system of diabetic retinopathy: molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.1055087.
- WAHEED, N.K. *et al.* Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*, v. 97, p. 101206, 2023. doi: 10.1016/j.preteyeres.2023.101206.
- WELLS, J.A. *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, v. 123, p. 1351, 2016. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022.
- YAO, Y. *et al.* Interleukin-6 and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Current Eye Research*, v. 44, p. 564, 2019. doi: 10.1080/02713683.2019.1570274.