Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Edição IX

Capítulo 3

EDEMA MACULAR DIABÉTICO: FISIOLOGIA, DIAGNÓSTICO POR IMAGEM E NOVAS TERAPIAS

GUSTAVO ANDREOLLA MAIA[1]
ENZO MATHIAS FALCETTI[1]
SABRINA DALBEM TREPICHE[1]
BRUNNO BRANDÃO BREVILHERI[1]
MARIA JÚLIA NAVARRO DE SOUZA[1]
GABRIELA LONGO TOFANO[1]
MANUELA ZAMBELLI SOUZA ARNAL BONINI[1]
ELLEN BEATRIZ AMARO FARIA[1]
MARIA LUIZA RIGOLIN MOYSÉS[1]
VICTORIA ROEFERO MARREY SANCHEZ[1]
MAÍRA MOLINARI FRONZA[1]

1. Discente - Medicina da Universidade do Oeste Paulista.

Palavras-chave: *Edema Macular Diabético; Terapia Anti-VEGF; Tomografia de Coerência Óptica.*

DOI 10.59290/5193608050

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O edema macular diabético (EMD) constitui uma das principais causas de perda visual em indivíduos com diabetes mellitus, sendo a manifestação mais frequente de comprometimento da visão central associada à retinopatia diabética (TEO *et al.*, 2021; BURTON *et al.*, 2021). Trata-se de uma condição caracterizada pelo acúmulo de fluido na região macular, decorrente da ruptura da barreira hematorretiniana e do aumento da permeabilidade vascular, levando ao espessamento da retina e prejuízo funcional significativo (ZHANG *et al.,* 2022). Considerando o crescimento contínuo da prevalência do diabetes em nível global, o EMD assume papel de destaque como importante problema de saúde pública, devido ao impacto direto na qualidade de vida, na capacidade laboral e nos custos relacionados ao cuidado em saúde (IDF, S.d.; BURTON *et al.*, 2021).

A fisiopatologia do edema macular diabético é complexa e multifatorial, envolvendo uma interação dinâmica entre alterações metabólicas, vasculares e inflamatórias desencadeadas pela hiperglicemia crônica (BŁASZKIEWICZ *et al.*, 2023; ESTAJI *et al.*, 2023). A exposição prolongada a níveis elevados de glicose promove ativação de vias bioquímicas deletérias, como a formação de produtos de glicação avançada, a ativação da via do poliol e o aumento do estresse oxidativo, que contribuem para disfunção endotelial e dano celular (YANG *et al.*, 2024; BŁASZKIEWICZ *et al.*, 2023). Essas alterações levam à perda de pericitos, espessamento da membrana basal capilar e comprometimento da integridade da barreira hematorretiniana, favorecendo o extravasamento de fluido e proteínas para o espaço intrarretiniano (ESTAJI *et al.*, 2023).

Além dos mecanismos metabólicos, a hipóxia retiniana decorrente da oclusão capilar progressiva desempenha papel central na progressão do EMD. Esse ambiente hipóxico estimula a produção de mediadores angiogênicos, especialmente o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que aumenta significativamente a permeabilidade vascular e contribui para a formação do edema (ZONG *et al.*, 2026). Paralelamente, mediadores inflamatórios intensificam a disfunção vascular e promovem o recrutamento de células inflamatórias, perpetuando o dano tecidual (BŁASZKIEWICZ *et al.*, 2023; FANG *et al.*, 2024). Nesse contexto, o EMD deve ser compreendido como parte de um processo neurovascular complexo, no qual alterações neuronais e gliais também desempenham papel relevante (SACHDEVA, 2021).

No âmbito diagnóstico, avanços tecnológicos têm transformado significativamente a abordagem do edema macular diabético. A tomografia de coerência óptica consolidou-se como principal ferramenta para avaliação estrutural da retina, permitindo a detecção precoce do edema, a caracterização de seus padrões morfológicos e o monitoramento da resposta terapêutica (PAVITHRA *et al.*, 2024). Técnicas complementares, como a angiografia fluoresceínica e a angiografia por OCT, ampliaram a capacidade de avaliação da perfusão retiniana e da microvasculatura, contribuindo para melhor estratificação da doença (ZHANG *et al.*, 2025). Mais recentemente, o uso de ferramentas baseadas em inteligência artificial tem demonstrado elevado potencial na análise automatizada de imagens retinianas, favorecendo estratégias de rastreamento em larga escala (HUANG *et al.*, 2022; JOSEPH *et al.*, 2025).

No campo terapêutico, o manejo do EMD evoluiu consideravelmente nas últimas décadas, com destaque para as terapias intravítreas com agentes anti-VEGF, que se consolidaram

como tratamento de primeira linha (SIMMONDS *et al.*, 2025). Esses fármacos atuam diretamente na redução da permeabilidade vascular e no controle do edema, proporcionando melhora significativa da acuidade visual. Entretanto, limitações importantes persistem, incluindo a necessidade de aplicações repetidas, a variabilidade de resposta entre os indivíduos e os custos elevados associados ao tratamento (SAM-OYERINDE & PATEL, 2023).

Diante desse cenário, novas estratégias terapêuticas têm sido desenvolvidas com o objetivo de otimizar os resultados clínicos e reduzir a carga terapêutica. Entre essas abordagens destacam-se agentes farmacológicos com mecanismos de ação combinados, como o faricimab, que atua simultaneamente em diferentes vias angiogênicas e inflamatórias (GAO *et al.*, 2025; ZONG *et al.*, 2026). Além disso, sistemas de liberação prolongada de fármacos e terapias gênicas têm emergido como alternativas promissoras, com potencial para modificar de forma mais duradoura o curso da doença (CASTELLANA *et al.*, 2026; ODIO-HERRERA *et al.*, 2025).

Assim, esta revisão de literatura tem como objetivo analisar de forma crítica os principais aspectos relacionados à fisiopatologia, ao diagnóstico por imagem e às novas terapias no edema macular diabético, discutindo suas implicações clínicas e perspectivas futuras, com ênfase na prática baseada em evidências e na otimização dos desfechos visuais.

MÉTODO

Este estudo foi elaborado a partir de uma revisão narrativa da literatura, realizada entre fevereiro e março de 2026, com o objetivo de reunir e discutir as principais evidências atuais relacionadas à fisiopatologia, ao diagnóstico por imagem e às estratégias terapêuticas no edema macular diabético.

A busca dos estudos foi conduzida nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO e Embase, sendo complementada pela análise de diretrizes e consensos de sociedades científicas reconhecidas na área de oftalmologia e diabetes, como a *American Academy of Ophthalmology* (AAO), a *American Diabetes Association* (ADA) e o Conselho Brasileiro de Oftalmologia (CBO), a fim de incorporar recomendações atualizadas e de relevância clínica.

Foram utilizados descritores em inglês e português, incluindo "*diabetic macular edema*", "edema macular diabético", "*optical coherence tomography*", "*retinal imaging*", "*anti-VEGF therapy*", "*intravitreal therapy*" e "*diabetic retinopathy*", combinados por meio de operadores booleanos (AND/OR), conforme a estratégia de busca adotada em cada base. Foram priorizados artigos publicados entre 2021 e março de 2026, nos idiomas inglês e português. Quando pertinente, também foram incluídos estudos clássicos amplamente reconhecidos, com o objetivo de contextualizar conceitos fundamentais relacionados à fisiopatologia e ao manejo do edema macular diabético.

Os critérios de inclusão abrangeram estudos que abordassem diretamente o edema macular diabético, incluindo ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas, meta-análises e diretrizes clínicas. Foram excluídos trabalhos que não apresentassem relação direta com o tema ou que não contribuíssem para a compreensão dos aspectos fisiopatológicos, diagnósticos ou terapêuticos da doença, bem como aqueles que não avaliavam desfechos clínicos relevantes, como acuidade visual, espessamento macular ou resposta ao tratamento.

Inicialmente, foram identificados 94 estudos. Após a triagem de títulos e resumos, 41 artigos foram selecionados para leitura na íntegra.

Ao final, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 27 estudos foram incluídos na análise final.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia do edema macular diabético

O edema macular diabético (EMD) é uma manifestação central da retinopatia diabética e decorre, fundamentalmente, da perda da integridade da barreira hematorretiniana, resultando em acúmulo de fluido na região macular. Essa barreira é composta por dois componentes principais: a barreira interna, formada pelas células endoteliais dos capilares retinianos unidas por junções estreitas, e a barreira externa, constituída pelo epitélio pigmentar da retina. A disfunção dessas estruturas compromete a homeostase do microambiente retinal, favorecendo o extravasamento de plasma e proteínas para o tecido neural (BŁASZKIEWICZ *et al*., 2023; ZHANG *et al*., 2022; ESTAJI *et al*., 2023).

A hiperglicemia crônica atua como principal fator desencadeador das alterações fisiopatológicas envolvidas no EMD (YANG *et al*., 2024; BŁASZKIEWICZ *et al*., 2023). A exposição prolongada a níveis elevados de glicose leva à ativação de múltiplas vias metabólicas, incluindo a via do poliol, o aumento da formação de produtos de glicação avançada e a ativação da proteína quinase C (ESTAJI *et al*., 2023; ZHANG *et al*., 2022). Esses processos resultam em aumento do estresse oxidativo, produção de espécies reativas de oxigênio e dano celular progressivo, afetando diretamente as células endoteliais e os pericitos (YANG *et al*., 2024; BŁASZKIEWICZ *et al*., 2023).

A perda de pericitos representa um evento precoce e crítico na progressão da doença, uma vez que essas células desempenham papel essencial na regulação do fluxo capilar e na manutenção da integridade vascular. Sua degeneração contribui para a formação de microaneurismas e aumento da fragilidade capilar. Paralelamente, ocorre espessamento da membrana basal e disfunção das células endoteliais, culminando em aumento da permeabilidade vascular (ZHANG *et al*., 2022; BŁASZKIEWICZ *et al*., 2023; ESTAJI *et al*., 2023).

Outro mecanismo central na fisiopatologia do EMD é a hipóxia retiniana, decorrente da oclusão capilar progressiva e da redução da perfusão tecidual. Esse ambiente hipóxico estimula a produção de fatores angiogênicos, especialmente o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que promove aumento da permeabilidade vascular ao alterar as junções intercelulares e facilitar o extravasamento de fluido. Além disso, o VEGF contribui para a formação de novos vasos, que são estruturalmente imaturos e altamente permeáveis (BŁASZKIEWICZ *et al*., 2023; YANG *et al*., 2024; ZONG *et al*., 2026; ZHANG *et al*., 2022).

Os processos inflamatórios também desempenham papel relevante no desenvolvimento do EMD (SOROUR *et al*., 2023; ZONG *et al*., 2026). A ativação de vias inflamatórias resulta na liberação de citocinas e quimiocinas que aumentam a permeabilidade vascular e promovem o recrutamento de células inflamatórias (BŁASZKIEWICZ *et al*., 2023; SOROUR *et al*., 2023). Esse ambiente inflamatório perpetua o dano tecidual e contribui para a manutenção do edema (ZONG *et al*., 2026).

Adicionalmente, evidências recentes indicam que alterações neurodegenerativas ocorrem precocemente na retina diabética, envolvendo disfunção de células neuronais e gliais (BŁASZKIEWICZ *et al*., 2023; ESTAJI *et al*., 2023). Essas alterações reforçam o conceito de que o EMD deve ser compreendido como parte

de uma doença neurovascular complexa, na qual a interação entre componentes metabólicos, vasculares e neuronais determina a progressão da doença e a gravidade do comprometimento visual (ZHANG *et al*., 2022; BŁASZKIEWICZ *et al*., 2023).

Diagnóstico por imagem no edema macular diabético

O diagnóstico do edema macular diabético baseia-se na integração entre avaliação clínica e métodos de imagem, que permitem caracterizar de forma detalhada as alterações estruturais e funcionais da retina (SZETO *et al*., 2024; WAHEED *et al*., 2023). A evolução tecnológica das ferramentas diagnósticas tem contribuído significativamente para a detecção precoce da doença, bem como para o monitoramento de sua progressão e resposta ao tratamento (SZETO *et al*., 2024; ZHANG *et al*., 2025).

A tomografia de coerência óptica (OCT) consolidou-se como o principal exame na avaliação do EMD, sendo considerada o padrão-ouro na prática clínica (SZETO *et al*., 2024; WAHEED *et al*., 2023). Essa técnica utiliza interferometria de baixa coerência para gerar imagens de alta resolução das camadas retinianas, permitindo a identificação precisa de alterações estruturais (SZETO *et al*., 2024). Entre os achados mais comuns estão o espessamento macular, a presença de cistos intrarretinianos, o acúmulo de fluido sub-retiniano e o descolamento da retina neurossensorial (SZETO *et al*., 2024; WAHEED *et al*., 2023). Além disso, a OCT possibilita a quantificação objetiva da espessura macular, o que é fundamental para o acompanhamento longitudinal dos pacientes (SZETO *et al*., 2024).

Outro aspecto relevante da OCT é sua capacidade de identificar biomarcadores estruturais associados ao prognóstico visual, como a integridade das camadas externas da retina, especialmente a zona elipsoide dos fotorreceptores (SZETO *et al*., 2024; WAHEED *et al*., 2023). A avaliação desses parâmetros permite uma abordagem mais individualizada do paciente, contribuindo para decisões terapêuticas mais precisas (SZETO *et al*., 2024).

A angiografia fluoresceínica permanece como um método tradicional importante na avaliação da perfusão retiniana (WAHEED *et al*., 2023). Por meio da injeção intravenosa de corante fluorescente, é possível visualizar o padrão de circulação vascular, identificar áreas de vazamento capilar e detectar regiões de não perfusão (WAHEED *et al*., 2023). No entanto, esse exame é invasivo, com tempo prolongado de aquisição e risco de reações ao corante, que são fatores que podem limitar seu uso clínico frente a métodos não invasivos mais rápidos (NIEWIEM *et al*., 2025).

A angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA) representa um avanço significativo, pois permite a visualização da microvasculatura retiniana de forma não invasiva (NIEWIEM *et al*., 2025). Essa técnica possibilita a análise dos plexos capilares superficial e profundo, permitindo a identificação de áreas de isquemia, rarefação vascular e alterações na densidade capilar (NIEWIEM *et al*., 2025). Dessa forma, contribui para uma compreensão mais detalhada da fisiopatologia do EMD e para a estratificação da gravidade da doença (NIEWIEM *et al*., 2025).

Além dos métodos tradicionais, o uso de inteligência artificial aplicada à análise de imagens retinianas tem emergido como uma ferramenta promissora. Modelos de aprendizado profundo demonstraram alta sensibilidade e especificidade na detecção de EMD em imagens de OCT, com resultados robustos em revisões sistemáticas recentes (LI *et al*., 2023). Revisões narrativas também evidenciam que algoritmos

de IA podem melhorar a triagem, classificação e até previsão de resposta terapêutica em EMD, embora ainda sejam necessárias validações mais amplas em diferentes populações e dispositivos (JUKIĆ *et al*., 2025).

Terapias atuais e novas abordagens no edema macular diabético

O tratamento do edema macular diabético tem como principal objetivo reduzir o acúmulo de fluido na mácula, preservar a acuidade visual e evitar a progressão da doença (ZHANG *et al*., 2022; SOROUR *et al*., 2023). Nas últimas décadas, houve avanços significativos nas estratégias terapêuticas, com destaque para o desenvolvimento de terapias intravítreas que atuam diretamente nos mecanismos fisiopatológicos envolvidos (ULUDAG *et al*., 2022; LI *et al*., 2023).

As terapias anti-VEGF constituem atualmente a principal abordagem terapêutica para o EMD (ULUDAG *et al*., 2022; LI *et al*., 2023). Esses agentes atuam bloqueando a ação do fator de crescimento endotelial vascular, reduzindo a permeabilidade capilar e promovendo a reabsorção do edema (ZONG *et al*., 2026; ZHANG *et al*., 2022). Diversos estudos demonstram que essa classe de fármacos proporciona melhora significativa da acuidade visual e redução do espessamento macular (LI *et al*., 2023; WONG *et al*., 2024). No entanto, a necessidade de aplicações repetidas, muitas vezes em intervalos mensais, representa um desafio importante, tanto do ponto de vista clínico quanto logístico (ULUDAG *et al*., 2022; SOROUR *et al*., 2023).

Além disso, observa-se variabilidade na resposta terapêutica entre os pacientes, o que pode estar relacionado à heterogeneidade dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no EMD (ZONG *et al*., 2026; ZHANG *et al*., 2022). Em alguns casos, a resposta ao anti-VEGF é parcial ou insatisfatória, o que evidencia a participação de outros fatores, como inflamação e alterações estruturais irreversíveis da retina (GABALLA *et al*., 2021; SOROUR *et al*., 2023).

Os corticosteroides intravítreos representam uma alternativa terapêutica relevante, especialmente em pacientes com resposta inadequada ao tratamento anti-VEGF (GABALLA *et al*., 2021; BINDER *et al*., 2025). Esses fármacos atuam principalmente na modulação da resposta inflamatória, reduzindo a produção de citocinas e estabilizando a barreira hematorretiniana (GABALLA *et al*., 2021). Entretanto, seu uso está associado a efeitos adversos importantes, como aumento da pressão intraocular e desenvolvimento de catarata, o que limita sua utilização em longo prazo (GABALLA *et al*., 2021; BINDER *et al*., 2025).

Entre as novas abordagens terapêuticas, destacam-se agentes farmacológicos com mecanismos de ação combinados, capazes de atuar simultaneamente em diferentes vias fisiopatológicas (ZONG *et al*., 2026; LI *et al*., 2023). Esses fármacos apresentam potencial para melhorar a eficácia do tratamento e reduzir a frequência de aplicações intravítreas (WONG *et al*., 2024; LI *et al*., 2023). Paralelamente, sistemas de liberação prolongada de medicamentos têm sido desenvolvidos com o objetivo de proporcionar efeito terapêutico sustentado, reduzindo a carga de tratamento para os pacientes (GABALLA *et al*., 2021; ZONG *et al*., 2026).

A terapia gênica surge como uma estratégia inovadora, baseada na introdução de material genético capaz de induzir a produção contínua de proteínas terapêuticas no ambiente intraocular (ZONG *et al*., 2026; LI *et al*., 2023). Essa abordagem tem potencial para transformar o manejo do EMD, reduzindo a necessidade de intervenções repetidas (LI *et al*., 2023). Além disso, novas moléculas com ação anti-inflamatória e moduladora da permeabilidade vascular

estão em desenvolvimento, ampliando as perspectivas terapêuticas (ZONG *et al*., 2026; GABALLA *et al*., 2021).

Dessa forma, o futuro do tratamento do edema macular diabético tende a ser marcado por abordagens mais personalizadas, que considerem a complexidade dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e busquem otimizar os desfechos visuais com menor carga terapêutica (LI *et al*., 2023; ZONG *et al*., 2026; WONG *et al*., 2024).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BŁASZKIEWICZ, M. *et al.* Advances and perspectives regarding the molecular basis of diabetic retinopathy: a review. Biomedicines, v. 11, p. 2951, 2023. doi: 10.3390/biomedicines11112951.

BINDER, K.E. *et al.* Noninfectious intraocular inflammation after intravitreal aflibercept. JAMA Ophthalmology, v. 143, p. 499, 2025. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2025.0969.

BURTON, M.J. *et al*. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. Lancet Global Health, v. 9, e489, 2021. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30488-5.

ESTAJI, M. *et al.* Pathophysiology and diagnosis of diabetic retinopathy: a narrative review. Journal of Investigative Medicine, v. 71, p. 265, 2023. doi: 10.1177/10815589221145040.

GABALLA, S.A. *et al.* Corticosteroids in ophthalmology: drug delivery innovations, pharmacology, clinical applications, and future perspectives. Drug Delivery and Translational Research, v. 11, p. 866, 2021. doi: 10.1007/s13346-020-00843-z.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - IDF. What is diabetes? International Diabetes Federation, S.d. Disponível em: https://idf.org/about-diabetes/what-is-diabetes/. Acesso em: 3 mar. 2026.

JUKIĆ, A. *et al.* Artificial intelligence in diabetic retinopathy and diabetic macular edema: a narrative review. Bioengineering, v. 12, p. 1342, 2025. doi: 10.3390/bioengineering12121342.

LI, G. *et al*. Comparative efficacy and safety of Faricimab and other anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Medicine, v. 102, e36370, 2023. doi: 10.1097/MD.0000000000036370.

LI, H.Y. *et al.* Deep learning algorithms for detection of diabetic macular edema in OCT images: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Ophthalmology, v. 33, p. 278, 2023. doi: 10.1177/11206721221094786.

NIEWIEM, A. *et al*. Comparison of the usefulness of optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography in the diagnosis of diabetic macular edema. Diagnostics, v. 15, p. 1873, 2025. doi: 10.3390/diagnostics15151873.

SAM-OYERINDE, O.A. & PATEL, P.J. Real-world outcomes of anti-VEGF therapy in diabetic macular oedema: barriers to treatment success and implications for low/lower-middle-income countries. Ophthalmology and Therapy, v. 12, p. 809, 2023. doi: 10.1007/s40123-023-00672-6.

SIMMONDS, M. *et al*. Anti-VEGF drugs compared with laser photocoagulation for the treatment of proliferative diabetic retinopathy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. Health Technology Assessment, v. 29, 2025. doi: 10.3310/PCGV5709.

SOROUR, O.A. *et al.* Persistent diabetic macular edema: definition, incidence, biomarkers, and treatment methods. Survey of Ophthalmology, v. 68, p. 147, 2023. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.11.008.

SZETO, S.K. *et al.* Optical coherence tomography in the management of diabetic macular oedema. Progress in Retinal and Eye Research, v. 98, p. 101220, 2024. doi: 10.1016/j.preteyeres.2023.101220.

TEO, Z.L. *et al*. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045. Ophthalmology, v. 128, p. 1580, 2021. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.

ULUDAG, G. *et al.* Efficacy and safety of intravitreal anti-VEGF therapy in diabetic retinopathy: what we have learned and what should we learn further? Expert Opinion on Biological Therapy, v. 22, p. 1275, 2022. doi: 10.1080/14712598.2022.2100694.

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.

WONG, T.Y. *et al.* Faricimab treat-and-extend for diabetic macular edema: two-year results from the randomized phase 3 YOSEMITE and RHINE trials. Ophthalmology, v. 131, p. 708, 2024. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.12.026.

YANG, D. *et al.* Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review of mechanisms and implications. Frontiers in Endocrinology, v. 15, 2024. doi: 10.3389/fendo.2024.1359255.

ZHANG, J. *et al*. Diabetic macular edema: current understanding, molecular mechanisms and therapeutic implications. Cells, v. 11, p. 3362, 2022. doi: 10.3390/cells11213362.

ZHANG, Q. *et al.* Recent advances and applications of optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. Frontiers in Endocrinology, v. 16, 2025. doi: 10.3389/fendo.2025.1438739.

ZONG, Y. *et al.* Antibody-based therapeutics and therapeutic development for diabetic retinopathy: targeting VEGF, Ang/Tie, and inflammatory pathways. Frontiers in Endocrinology, v. 16, 2026. doi: 10.3389/fendo.2025.1710376.