Periódicos Brasil. Pesquisa Científica ISSN 2674-9432

RETINOPATIA DIABÉTICA - DA FISIOPATOLOGIA AO TRATAMENTO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Victória Eduarda Cavalcanti de Moraes; Milena Figueiredo de Medeiros; Luiz Eduardo Vanderlei Torres; Nichollas Botelho da Fonseca; Samara Silva Noronha Cavalcante; Pedro Fellipe Dantas Cordeiro; Mateus Oliveira Carvalho; Isabelle Ataíde Correia Lima Brandão; Patricia Lucia Silva Sampaio Leite; Victor Gomes Rocha

REVISÃO

RESUMO

Introdução: A retinopatia diabética (RD) é uma complicação ocular progressiva e comum associada ao diabetes mellitus (DM), sendo uma das principais causas de cegueira adquirida em adultos. A fisiopatologia da RD é complexa, envolvendo processos inflamatórios, estresse oxidativo, disfunção endotelial e alterações neurodegenerativas na retina. O tratamento da RD evoluiu de abordagens como a fotocoagulação a laser para terapias mais direcionadas e menos invasivas, como agentes antiangiogênicos. **Metodologia:** Este artigo baseia-se em uma revisão integrativa da literatura científica disponível nas bases de dados PubMed e Scielo. A busca incluiu termos relacionados a "retinopatia diabética", "fisiopatologia", "diagnóstico" e "tratamento". Foram selecionados artigos de revisão e ensaios clínicos publicados nos últimos 14 anos, entre 2010 e 2024. **Resultados e Discussão:** A RD é caracterizada por alterações vasculares que podem levar à perda de visão irreversível. A inflamação desempenha um papel central na disfunção endotelial e na progressão da doença. O diagnóstico precoce e preciso é crucial, com avanços em biomarcadores e tecnologia de imagem, como a tomografia de coerência óptica (OCT), melhorando a precisão diagnóstica. No tratamento, agentes anti-VEGF, como o ranibizumabe, têm mostrado eficácia significativa. Novos tratamentos, como o faricimabe, que inibe tanto o VEGF quanto a angiopoietina, apresentam melhor estabilidade vascular. **Conclusão:** A RD é uma importante causa de cegueira adquirida, associada à complexidade do diabetes mellitus. As novas terapias, como agentes anti-VEGF e o faricimabe, prometem melhorar a eficácia dos tratamentos e a qualidade de vida dos pacientes. A pesquisa contínua é essencial para o desenvolvimento de abordagens mais eficazes, visando reduzir o impacto global da RD.

Palavras-chave: Retinopatia Diabética; Fisiopatologia; Diagnóstico; Tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Diabetic retinopathy (DR) is a common and progressive ocular complication associated with diabetes mellitus (DM), being one of the leading causes of acquired blindness in adults. The pathophysiology of DR is complex, involving inflammatory processes, oxidative stress, endothelial dysfunction, and neurodegenerative changes in the retina. The treatment of DR has evolved from approaches such as laser photocoagulation to more targeted and less invasive therapies, such as anti-angiogenic agents. **Methodology:** This article is based on an integrative review of the scientific literature available in the PubMed and Scielo databases. The search included terms related to "diabetic retinopathy," "pathophysiology," "diagnosis," and "treatment." Review articles, experimental studies, and clinical trials published between 2010 and 2024 were selected. **Results and Discussion:** DR is characterized by vascular changes that can lead to irreversible vision loss. Inflammation plays a central role in endothelial dysfunction and disease progression. Early and accurate diagnosis is crucial, with advances in biomarkers and imaging technology, such as optical coherence tomography (OCT), improving diagnostic precision. In treatment, anti-VEGF agents like ranibizumab have shown significant efficacy. New treatments, such as faricimab, which inhibits both VEGF and angiopoietin, offer better vascular stability. **Conclusion:** DR is a significant cause of acquired blindness, associated with the complexity of diabetes mellitus. New therapies, such as anti-VEGF agents and faricimab, promise to improve treatment efficacy and patient quality of life. Continuous research is essential for developing more effective approaches to reduce the global impact of DR.

Keywords: Diabetic Retinopathy; Pathophysiology; Diagnosis; Treatment.

Instituição afiliada – Universidade Federal de Alagoas
Dados da publicação: Artigo publicado em Agosto de 2024
DOI: https://doi.org/10.36557/pbpc.v3i2.122

Autor correspondente*: Victória Eduarda Cavalcanti de Moraes*

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

1 INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética (RD) é uma complicação ocular progressiva e comum associada ao diabetes mellitus (DM), representando uma das principais causas de cegueira adquirida em adultos. Esta condição resulta de alterações vasculares e neurais na retina, influenciadas por condições multifatoriais como hiperglicemia crônica, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia (Wang; Lo, 2018; Cheung; Mitchell; Wong, 2010). A prevalência da RD está intimamente ligada à duração e ao controle glicêmico do DM, afetando significativamente a qualidade de vida dos pacientes (Whitehead *et al*., 2018).

A fisiopatologia da RD é complexa e envolve uma interação intrincada de processos inflamatórios, estresse oxidativo, disfunção endotelial e alterações neurodegenerativas na retina (Kaštelan *et al.*, 2013; Wang; Lo., 2018). A inflamação desempenha um papel crucial na progressão da doença, exacerbando os danos vasculares e neuronais que caracterizam a RD (Jenkins *et al*., 2015). Estudos recentes têm explorado biomarcadores específicos que podem ajudar na identificação precoce e no monitoramento da doença, fornecendo insights valiosos para estratégias terapêuticas personalizadas (Baker; Jiang; Stone, 2016).

No cenário clínico, o tratamento da RD evoluiu consideravelmente, passando de abordagens convencionais como a fotocoagulação a laser para terapias mais direcionadas e menos invasivas. Intervenções farmacológicas, incluindo agentes antiangiogênicos como o ranibizumab, têm demonstrado eficácia significativa na redução do edema macular e na prevenção da neovascularização em pacientes com RD proliferativa (Gross *et al*., 2018; Yun *et al*., 2015). Essas modalidades terapêuticas representam um avanço crucial, permitindo uma abordagem mais eficaz e menos disruptiva para o manejo da RD avançada.

Este artigo revisa os avanços recentes na compreensão da fisiopatologia da retinopatia diabética, explorando os mecanismos moleculares subjacentes às alterações vasculares e neurais na retina. Além disso, serão discutidos aspectos relacionados ao diagnóstico desta patologia e as estratégias terapêuticas emergentes, com ênfase em

novos biomarcadores e agentes farmacológicos que prometem melhorar significativamente os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados.

2 METODOLOGIA

Este artigo se trata de uma revisão integrativa da literatura científica, conduzida em julho de 2024 através da pesquisa e análise de artigos científicos coletados por meio de busca eletrônica nas bases de dados MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) via PubMed e *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*. Como estratégia de busca foram utilizados os descritores MeSH (*Medical Subject Headings*) "retinopatia diabética" e "diagnóstico" e as palavras-chaves “fisiopatologia” e "tratamento" e seus equivalentes em inglês: “*diabetic retinopathy*”, “*pathophysiology*”, “*diagnosis*” e “*treatment*”.

Para conduzir a busca na plataforma SciELO, foi utilizado o termo “retinopatia diabética” unido pelo operador booleano “*AND*” aos termos “fisiopatologia”, “diagnóstico” e “tratamento”, que por sua vez, foram unidos aos operador “*OR*” entre eles, resultando em 371 artigos encontrados. Para a plataforma PubMed foi estabelecida sequência parecida, utilizando o termo “*diabetic retinopathy*” e o operador “*AND*” para uni-lo aos termos “*pathophysiology*”, “*diagnosis*” e “*treatment*”, utilizando o operador “*OR*” entre eles, resultando no achado de 1929 artigos.

Os critérios de inclusão para a seleção dos estudos foram artigos de revisão e ensaios clínicos publicados nos últimos 14 anos (de 2010 a 2024), que tivessem as expressões utilizadas nas buscas no título ou palavras-chave e fossem redigidos em português ou inglês. Os artigos excluídos não apresentavam os critérios de inclusão estabelecidos e/ou apresentavam duplicidade, ou seja, publicações recuperadas em mais de uma das bases de dados.

Em seguida, procedeu-se à análise dos títulos e resumos, seguida pela avaliação dos artigos elegíveis na íntegra, excluindo aqueles que não se enquadram nos objetivos do estudo, teses e dissertações, sem contabilizar duplicatas. Desse modo, foram selecionados ao todo 12 artigos para compor a amostra bibliográfica desta revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A retinopatia diabética (RD) é uma complicação ocular comum e devastadora associada ao diabetes mellitus, caracterizada por alterações vasculares que podem levar à perda de visão irreversível. A fisiopatologia da RD envolve uma interação complexa de processos inflamatórios, angiogênicos e apoptóticos, resultando em danos progressivos aos vasos sanguíneos da retina e, consequentemente, à função visual (Wang; Lo, 2018). A inflamação desempenha um papel central nesse processo, exacerbando a disfunção endotelial e promovendo o acúmulo de fatores pró-inflamatórios que contribuem para a progressão da doença (Kaštelan *et al.,* 2013).

O diagnóstico precoce e preciso da RD é crucial para a implementação de estratégias terapêuticas eficazes que possam retardar ou interromper sua progressão. Biomarcadores emergentes, como a detecção de proteínas inflamatórias e fatores angiogênicos no humor vítreo, estão sendo investigados para melhorar a precisão diagnóstica e monitorar a resposta ao tratamento (Jenkins *et al.,* 2015). Além disso, avanços na tecnologia de imagem, como a tomografia de coerência óptica (OCT), têm permitido uma avaliação mais detalhada das alterações estruturais da retina, auxiliando no diagnóstico precoce e na estratificação do risco de progressão da doença (Tan; Wong, 2023).

Os algoritmos de inteligência artificial (IA) e aprendizado profundo (DL) desempenharão um papel cada vez mais importante na próxima década nas áreas de diagnóstico médico, triagem, prognóstico e assistência com decisões de gerenciamento ou tratamento. A oftalmologia tem sido líder no desenvolvimento de algoritmos de IA para uso clínico, e o diagnóstico automatizado ou detecção de RD a partir de imagens de Fotografia Colorida do Fundo (CFP) foi um dos primeiros casos de uso desenvolvidos, já em 2016 (Ting *et al*., 2018).

No contexto do tratamento, intervenções farmacológicas têm desempenhado um papel crucial na gestão da RD. Agentes anti-VEGF, como o ranibizumabe, demonstraram eficácia significativa na redução do edema macular e na melhoria da acuidade visual em pacientes com RD proliferativa (Gross *et al*., 2018). A terapia fotocoagulativa panretiniana continua a ser uma opção viável em certos casos de RD

avançada, embora apresente limitações significativas, como efeitos colaterais a longo prazo e impacto na visão periférica (Baker; Jiang; Stone, 2016).

Embora a terapia anti-VEGF resulte na regressão das lesões vasculares e aparente "melhoria" na gravidade da DR, os relatórios mostram que a isquemia retiniana subjacente permanece inalterada e que as lesões e a retinopatia frequentemente recorrem rapidamente após a cessação (Pearce; Chong; Sivaprasad, 2020). Em vez disso, novos tratamentos que têm mais probabilidade de ter impacto significativo no cenário de DR na próxima década são aqueles que visam novas vias fisiopatológicas e aqueles que melhoram a durabilidade do efeito do tratamento. Por exemplo, o faricimab é um anticorpo monoclonal bi-específico que fornece inibição dupla tanto do VEGF quanto da angiopoietina (Ang) e tirosina quinase com vias de domínios de homologia do fator de crescimento epidérmico e semelhante à imunoglobulina (Tie) (Wykoff *et al*., 2022). Acredita-se que a inibição do Ang-2 sobre o VEGF-A forneça um efeito sinérgico, com melhor estabilidade vascular e redução no vazamento vascular (Regula *et al*., 2016).

Novas estratégias terapêuticas estão sendo exploradas para abordar as múltiplas facetas da fisiopatologia da RD. A compreensão crescente dos mecanismos moleculares subjacentes à progressão da doença está impulsionando o desenvolvimento de terapias mais direcionadas e personalizadas (Gardner; Sundstrom, 2017). A utilização de biomarcadores específicos pode permitir a estratificação dos pacientes com RD com base no perfil molecular, facilitando a escolha da terapia mais adequada e melhorando os resultados clínicos a longo prazo (Heng *et al.,* 2013).

Outras estratégias de tratamento promissoras para fornecer maior durabilidade e redução da carga de tratamento incluem aflibercept em altas doses (8mg), administração sustentada de ranibizumab por meio de um sistema de administração de porta recarregável (PDS) e terapia genética com agentes como RGX-314 e ADVM-022 para supressão de VEGF de longo prazo (Tan; Wong, 2023).

É evidente que o tratamento eficaz da RD requer uma abordagem multifacetada e personalizada, adaptada às características individuais do paciente e ao estágio da doença. Avanços recentes têm proporcionado uma compreensão mais profunda dos mecanismos patológicos envolvidos, oferecendo novas oportunidades para intervenções terapêuticas mais eficazes e com menos efeitos adversos (Yun;

Adelman, 2015). No entanto, desafios significativos permanecem, como a necessidade de terapias que possam não apenas tratar os sintomas agudos, mas também modificar a progressão da doença a longo prazo (Singh *et al.,* 2021).

Em suma, enquanto os avanços na pesquisa continuam a expandir nosso conhecimento sobre a RD, a implementação eficaz dessas descobertas na prática clínica é um objetivo essencial. Estratégias futuras devem visar não apenas a melhoria dos resultados visuais, mas também a redução do ônus pessoal e socioeconômico associado à doença, garantindo que os pacientes com RD possam receber cuidados otimizados e personalizados que maximizem sua qualidade de vida (Chen; Gardner, 2021).

4 CONCLUSÃO

Portanto, é notória a importância da RD como uma das principais causas de cegueira adquirida em adultos, com associação direta à complexidade e gravidade associadas ao diabetes mellitus. Nesse cenário, a crescente gama de conhecimentos relacionados à fisiopatologia dessa doença -a qual envolve processos inflamatórios, angiogênicos e apoptóticos- tem permitido o desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas, como o marcante avanço na tecnologia de imagem, a exemplo da tomografia de coerência óptica (OCT), e identificação de biomarcadores.

Desse modo, os tratamentos caminham para uma evolução em relação a abordagens tradicionais, como exemplificado na comutação da fotocoagulação a laser para algumas intervenções de cunho farmacológico mais direcionadas e menos invasivas, a exemplo de agentes anti-VEGF. Além disso, o surgimento de novas terapias como o faricimabe, um anticorpo de imunoglobulina G1, sugerem um futuro favorável no que circunda o manejo da retinopatia diabética, corroborando para um viés promissor na melhora da eficácia de medicamentos, redução do impacto adverso sobre a qualidade de vida e, consequentemente, uma melhoria no diagnóstico e monitoramento da doença.

Entretanto, a desafios significativos existem no que permeia esse manejo. Como exemplo, pode-se citar a necessidade de terapêuticas que modifiquem o desenvolvimento da doença em um viés mais longínquo e que não apenas tratem os sintomas imediatos da RD, além do diagnóstico tardio, o qual, inegavelmente, está

associado um prognóstico desfavorável da doença e ainda ocorre em muitos casos. Desse modo, a pesquisa continuada é crucial para o desenvolvimento de novas técnicas e abordagens mais eficazes, as quais mitiguem uma melhora na qualidade de vida e bem-estar geral dos pacientes, não focando apenas na manutenção da visão. Assim, compreender esses aspectos é crucial para orientar o desenvolvimento de futuras pesquisas e terapias direcionadas, visando reduzir o impacto global da RD como uma importante complicação do diabetes mellitus.

5 REFERÊNCIAS

1-BAKER, C. W.; JIANG, Y.; STONE, T. Recent advancements in diabetic retinopathy treatment from the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 27, n. 3, p. 210–216, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1097%2FICU.0000000000000262. Acesso em: 10 jul. 2024.

2-CHEN, X. D.; GARDNER, T. W. A critical review: Psychophysical assessments of diabetic retinopathy. **Survey of Ophthalmology**. v. 66, n. 2, p. 213–230, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.survophthal., 2020.08.003. Acesso em: 10 jul. 2024.

3-CHEUNG, N.; MITCHELL, P.; WONG, T. Y. Diabetic retinopathy. **The Lancet**, v. 376, n. 9735, p. 124–136, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)62124-3. Acesso em: 10 jul. 2024.

4-JENKINS, A. J. *et al*. Biomarkers in Diabetic Retinopathy. **The Review of Diabetic Studies**, v. 12, n. 1-2, p. 159–195, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1900%2FRDS.2015.12.159. Acesso em: 10 jul. 2024.

5-GARDNER, T. W.; SUNDSTROM, J. M. A proposal for early and personalized treatment of diabetic retinopathy based on clinical pathophysiology and molecular phenotyping. **Vision Research**, v. 139, p. 153–160, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.03.006. Acesso em: 10 jul. 2024.

6-GROSS, J. G. *et al*. Five-Year Outcomes of Panretinal Photocoagulation vs Intravitreous Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy. **JAMA Ophthalmology**, v. 136, n. 10, p. 1138, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.3255. Acesso em: 10 jul. 2024.

7-HENG, L. Z. *et al*. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. **Diabetic Medicine**, v. 30, n. 6, p. 640–650, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1111/dme.12089. Acesso em: 10 jul. 2024.

8-KAŠTELAN, S. *et al*. Inflammation and pharmacological treatment in diabetic retinopathy. **Mediators of Inflammation**, v. 2013, n. 1, p. 213130, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2013/213130. Acesso em: 10 jul. 2024.

9-PEARCE, E.; CHONG, V.; SIVAPRASAD, S. Aflibercept Reduces Retinal Hemorrhages and Intravitreal Microvascular Abnormalities But Not Venous Beading. **Ophthalmology Retina**, v. 4, n. 7, p. 689–694, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.02.003. Acesso em: 10 jul. 2024.

10-REGULA, J. T. *et al*. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific Cross MA b optimized for neovascular eye diseases. **EMBO Molecular Medicine**, v. 8, n. 11, p. 1265–1288, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.15252/emmm.201505889. Acesso em: 10 jul. 2024.

11-SINGH, A. *et al*. Commentary: Recent concepts of pathophysiology and advancements in treatment strategies of diabetic retinopathy. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 69, n. 11, p. 3050, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.4103%2Fijo.IJO_2606_21. Acesso em: 10 jul. 2024.

12-TAN, T.-E.; WONG, T. Y. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1077669. Acesso em: 10 jul. 2024.

13-TING, D. S. W. *et al*. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. **British Journal of Ophthalmology**, v. 103, n. 2, p. 167–175, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313173. Acesso em: 10 jul. 2024.

14-WANG, W.; LO, A. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 6, p. 1816, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijms19061816. Acesso em: 10 jul. 2024.

15-WHITEHEAD, Michael *et al*. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. **Expert opinion on biological therapy**, v. 18, n. 12, p. 1257-1270, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1545836. Acesso em: 10 jul. 2024.

16-WYKOFF, C. C. *et al*. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. **The Lancet**,

2022. Disponível em: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00018-6. Acesso em: 10 jul. 2024.

17-YUN, S. H.; ADELMAN, R. A. Recent Developments in Laser Treatment of Diabetic Retinopathy. **Middle East African Journal of Ophthalmology**, v. 22, n. 2, p. 157–163, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.4103%2F0974-9233.150633. Acesso em: 10 jul. 2024.