

Salomão Antonio de Oliveira

Desenvolvimento e validação de um fluxograma para rastreio da  
retinopatia diabética na atenção primária no âmbito do Programa de  
Saúde da Família

Tese apresentada ao Programa de Pós  
Graduação da Faculdade de Ciências Médicas  
da Santa Casa de São Paulo para obtenção do  
Título de Doutor em Ciências da Saúde.

SÃO PAULO  
2026

Salomão Antonio de Oliveira

Desenvolvimento e validação de um fluxograma para rastreio da  
retinopatia diabética na atenção primária no âmbito do Programa de  
Saúde da Família

Tese apresentada ao Programa de Pós  
Graduação da Faculdade de Ciências Médicas  
da Santa Casa de São Paulo para obtenção do  
Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Dr. João Eduardo N. Salles

SÃO PAULO  
2026

Oliveira, Salomão Antônio

Desenvolvimento e validação de um fluxograma para rastreio da retinopatia diabética na atenção primária no âmbito do Programa de Saúde da Família./ Salomão Antônio Oliveira. São Paulo, 2026.

Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientador: João Eduardo Nunes Salles

1. Retinopatia diabética 2. Atenção primária à saúde 3. Programas de rastreamento 4. Triagem 5. Doenças retinianas

## **Agradecimentos**

Agradeço à Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e à Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), instituições que serviram de alicerce para o meu desenvolvimento científico e profissional, oferecendo o campo e o suporte necessários para a concretização desta pesquisa.

Aos meus orientadores, cuja condução foi fundamental para o rigor e a excelência deste estudo.

Ao Prof. Dr. João Eduardo Salles, pela orientação precisa, pelo compartilhamento de sua vasta experiência clínica e acadêmica, e pela confiança depositada desde o início deste projeto.

Ao Prof. Dr. Luis Vicente Franco de Oliveira, pela coorientação dedicada, pelo rigor metodológico e pelo incentivo constante que foram vitais para a superação dos desafios técnicos desta investigação.

Expresso também minha profunda gratidão à Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA), pelo apoio institucional e por integrar a rede de colaboração que tornou este intercâmbio de conhecimento possível.

A todos os colegas e profissionais destas instituições que, direta ou indiretamente, contribuíram para que esta obra chegasse ao seu termo, o meu mais sincero obrigado.

## **Lista de Abreviaturas**

**AGES:** Produtos de Glicação Avançada (*Advanced Glycation End-products*).

**APS:** Atenção Primária à Saúde.

**AUC / AUROC:** Área Sob a Curva / Área Sob a Curva Característica de Operação do Receptor (*Area Under the Curve*).

**BAV:** Baixa Acuidade Visual.

**BVT:** Tortuosidade Vascular (*Branching Vascular Tortuosity*).

**CC FD%:** Porcentagem de Déficit de Fluxo da Coriocapilar (*Choriocapillaris Flow Deficit Percentage*).

**CFR:** Retinografia Colorida (*Color Fundus Photography*).

**DCP:** Plexo Capilar Profundo (*Deep Capillary Plexus*).

**DM:** Diabetes Mellitus.

**DM2:** Diabetes Mellitus Tipo 2.

**DME / EMD:** Edema Macular Diabético (*Diabetic Macular Edema*).

**DRC:** Doença Renal Crônica.

**EPO:** Eritropoietina.

**ERG:** Eletrorretinograma.

**ESF:** Estratégia Saúde da Família.

**ETDRS:** Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*).

**FCMSCSP:** Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

**GCIPL / m-GCIPL:** Camada de Células Ganglionares e Plexiforme Interna (Macular).

**HbA1c:** Hemoglobina Glicada.

**HR:** Razão de Risco (*Hazard Ratio*).

**IA:** Inteligência Artificial.

**ISI:** Índice Isquêmico (*Ischemia Index*).

**IZ:** Zona de Interdigitação (*Interdigitation Zone*).

**NPDR / RDNP:** Retinopatia Diabética Não Proliferativa.

**OCT:** Tomografia de Coerência Óptica.

**OCTA:** Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica.

**OR:** Razão de Chances (*Odds Ratio*).

**PDR / RDP:** Retinopatia Diabética Proliferativa.

**pRNFL:** Camada de Fibras Nervosas da Retina Peripapilar.

**RR:** Risco Relativo (*Risk Ratio*).

**SCP / SVC:** Plexo Capilar Superficial / Complexo Vascular Superficial.

**SD-OCT:** OCT de Domínio Espectral (*Spectral-Domain OCT*).

**SRAA:** Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

**SS-OCT / SS-OCTA:** OCT de Varredura de Fonte (*Swept-Source OCT / Angiography*).

**SUS:** Sistema Único de Saúde.

**UNV:** Unidade Neurovascular.

**VD:** Densidade Vascular (*Vessel Density*).

**VEGF:** Fator de Crescimento Endotelial Vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*).

## Sumário

|                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Agradecimentos .....                                                                                                                        | 4  |
| Lista de Abreviaturas .....                                                                                                                 | 5  |
| 1    Introdução .....                                                                                                                       | 9  |
| 2    Referencial Teórico.....                                                                                                               | 10 |
| Unidade Neurovascular Retinal e a Fisiopatologia.....                                                                                       | 11 |
| Retinopatia Diabética .....                                                                                                                 | 12 |
| Biomarcadores de Imagem Avançada: OCT e OCTA.....                                                                                           | 13 |
| Rastreamento e Inovação na Atenção Primária (APS) .....                                                                                     | 14 |
| 3    Objetivos.....                                                                                                                         | 15 |
| 4    Métodos .....                                                                                                                          | 16 |
| Artigo 1 - Valor Prognóstico de Biomarcadores de Imagem Avançados para a Progressão da Retinopatia Diabética: Uma Revisão Sistemática ..... | 18 |
| Introdução.....                                                                                                                             | 18 |
| Métodos .....                                                                                                                               | 19 |
| Critérios de Elegibilidade .....                                                                                                            | 20 |
| Desfechos Analisados.....                                                                                                                   | 20 |
| Informações de Busca.....                                                                                                                   | 20 |
| Algoritmos de Busca.....                                                                                                                    | 21 |
| Seleção de Estudos .....                                                                                                                    | 22 |
| Extração de Dados.....                                                                                                                      | 22 |
| Síntese de Dados.....                                                                                                                       | 22 |
| Risco de Viés.....                                                                                                                          | 23 |
| Avaliação da Certeza da Evidência (GRADE).....                                                                                              | 23 |
| Resultados   Seleção de Estudos.....                                                                                                        | 23 |
| Características dos Estudos .....                                                                                                           | 24 |
| Características das Populações dos Estudos .....                                                                                            | 30 |
| Status da Retinopatia no Início do Estudo.....                                                                                              | 30 |
| Risco de Viés.....                                                                                                                          | 30 |
| Biomarcadores Estruturais de Neurodegeneração .....                                                                                         | 32 |
| Camada de Células Ganglionares e Plexiforme Interna .....                                                                                   | 32 |
| Camada de Fibras Nervosas da Retina Peripapilar .....                                                                                       | 32 |
| Zona de Interdigitação .....                                                                                                                | 33 |
| Biomarcadores Vasculares e de Perfusão (OCTA e Swept-source [SS]-OCTA).....                                                                 | 33 |
| Densidade Vascular e Perfusão .....                                                                                                         | 33 |
| Geometria da Rede Vascular .....                                                                                                            | 34 |
| Déficits de Fluxo e Isquemia .....                                                                                                          | 34 |
| Outros Marcadores Prognósticos .....                                                                                                        | 34 |
| Análise de Desfechos Secundários .....                                                                                                      | 35 |
| Comparação Qualitativa da Capacidade Prognóstica entre Modalidades Biomarcadores de Perfusão                                                |    |

|                                                                                                                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Vascular.....                                                                                                                                                         | 36        |
| Biomarcadores de Neurodegeneração Estrutural.....                                                                                                                     | 36        |
| Biomarcadores com Valor Prognóstico Limitado ou Inconsistente.....                                                                                                    | 36        |
| Certeza da Evidência (GRADE).....                                                                                                                                     | 37        |
| Discussão.....                                                                                                                                                        | 37        |
| Interpretação Biológica e Clínica .....                                                                                                                               | 37        |
| Viés Geográfico.....                                                                                                                                                  | 38        |
| Heterogeneidade de Dispositivos.....                                                                                                                                  | 38        |
| Pontos de Corte Clínicos .....                                                                                                                                        | 38        |
| Forças e Limitações Gerais.....                                                                                                                                       | 39        |
| Implicações para a Prática Clínica e Pesquisas Futuras.....                                                                                                           | 39        |
| Conclusão .....                                                                                                                                                       | 40        |
| Referências .....                                                                                                                                                     | 41        |
| Artigo 2 - Desenvolvimento e validação de um fluxograma para rastreio da retinopatia diabética na<br>atenção primária no âmbito do Programa de Saúde da Família ..... | 46        |
| Submetido ao periódico Medical Science .....                                                                                                                          | 46        |
| Métodos .....                                                                                                                                                         | 47        |
| Desenho do Estudo.....                                                                                                                                                | 47        |
| Critérios Diagnósticos para DM.....                                                                                                                                   | 47        |
| Rastreamento da Retinopatia Diabética.....                                                                                                                            | 49        |
| Análise e Classificação de Imagens.....                                                                                                                               | 49        |
| Desfechos e Encaminhamento .....                                                                                                                                      | 49        |
| Resultados.....                                                                                                                                                       | 50        |
| Discussão.....                                                                                                                                                        | 51        |
| O Impacto das Comorbidades e Fatores Sistêmicos .....                                                                                                                 | 52        |
| Limitações .....                                                                                                                                                      | 55        |
| Significância Clínica e Implicações.....                                                                                                                              | 55        |
| Conclusão .....                                                                                                                                                       | 55        |
| Referências .....                                                                                                                                                     | 56        |
| 5 Conclusão.....                                                                                                                                                      | 60        |
| 6 Referências.....                                                                                                                                                    | 61        |
| 7 Anexos.....                                                                                                                                                         | 72        |
| <b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP .....</b>                                                                                                                           | <b>72</b> |

## 1 Introdução

O Diabetes Mellitus (DM) consolidou-se como uma das maiores crises de saúde pública do século XXI, com uma prevalência global que já ultrapassa 580 milhões de adultos.<sup>1</sup> No Brasil, o cenário é igualmente alarmante, exacerbado por um hiato diagnóstico onde quase metade dos indivíduos desconhece sua condição metabólica. Entre as complicações crônicas do DM, a Retinopatia Diabética (RD) destaca-se como a principal causa de cegueira evitável em adultos economicamente ativos, impondo um fardo socioeconômico severo aos sistemas de saúde.<sup>2</sup>

Historicamente, a RD foi compreendida através de uma perspectiva puramente microvascular. No entanto, o paradigma atual define a doença como uma desordem neurovascular crônica, na qual a inflamação subclínica e o estresse oxidativo comprometem a Unidade Neurovascular (UNV) da retina.<sup>3</sup> Evidências recentes demonstram que a neurodegeneração retinal e alterações hemodinâmicas subclínicas podem preceder as lesões vasculares visíveis ao exame clínico tradicional, o que abre uma janela de oportunidade para o diagnóstico precoce e a estratificação de risco personalizada.<sup>3-5</sup>

Apesar dos avanços no entendimento fisiopatológico, o rastreamento sistemático da RD enfrenta barreiras estruturais significativas no Sistema Único de Saúde (SUS).<sup>6</sup> A dependência de exames especializados e a escassez de oftalmologistas na rede primária resultam em diagnósticos tardios, muitas vezes realizados apenas quando a perda visual já é irreversível. Para superar esse gargalo, torna-se imperativo a descentralização do cuidado por meio da Atenção Primária à Saúde (APS), utilizando tecnologias portáteis e soluções baseadas em Inteligência Artificial (IA).<sup>7,8</sup>

Este trabalho propõe uma abordagem dupla para o enfrentamento da Retinopatia Diabética, conectando a ciência de base à aplicação social em unidades básicas de saúde com dois manuscritos. O primeiro, é uma revisão sistemática que investiga o valor prognóstico de biomarcadores neurais e vasculares via OCT e OCTA para o monitoramento de alta precisão. O segundo descreve a validação de um fluxograma para a Atenção Primária, utilizando retinografia portátil e Inteligência Artificial. Juntos, os artigos oferecem uma solução viável para reduzir a deficiência visual no Brasil, integrando inovação tecnológica ao fortalecimento do Sistema Único de Saúde.

## **2 Referencial Teórico**

### **Epidemiologia da Diabetes Mellitus**

A prevalência global do Diabetes Mellitus (DM) atingiu altos níveis que desafiam a capacidade dos sistemas de saúde em escala mundial. De acordo com dados consolidados da Federação Internacional de Diabetes (IDF) em 2024, aproximadamente 589 milhões de adultos vivem atualmente com a patologia, o que representa uma prevalência padronizada por idade de 11,1% indicando que um em cada nove adultos é afetado.<sup>9</sup> A trajetória epidemiológica vem aumentando de maneira alarmante e projeções baseadas em tendências demográficas sugerem que, até o ano de 2050, o contingente de pessoas vivendo com diabetes alcançará 853 milhões, representando um aumento de 46% em relação aos níveis atuais. Esta carga é distribuída de forma desigual, evidenciando disparidades socioeconômicas, tendo em vista que cerca de 81% dos adultos com diabetes residem em países de baixa e média renda. O impacto econômico acompanha essa expansão, com gastos globais estimados em mais de um trilhão de dólares anuais.<sup>9</sup>

Um dos pontos mais críticos desta crise é a elevada proporção de casos não diagnosticados. Estima-se que 43% da população mundial com diabetes aproximadamente 252 milhões de pessoas desconheça sua condição clínica. Esta lacuna diagnóstico é particularmente perigosa, pois a hiperglicemia crônica não diagnosticada acelera o desenvolvimento de complicações microvasculares e macrovasculares muito antes de o paciente apresentar sintomas evidentes.<sup>10</sup> No momento do diagnóstico formal, muitos pacientes já apresentam lesões retiniais ou renais estabelecidas, indicando que o dano molecular começou anos antes. Isso se deve à natureza silenciosa do Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), onde a resistência à insulina e a disfunção das células beta progridem sem manifestações agudas, permitindo que o estresse oxidativo e a inflamação subclínica comprometam a integridade dos tecidos de forma persistente.<sup>11</sup>

A etiologia do DM2 é profundamente heterogênea e poligênica, com a herdabilidade estimada entre 30% e 70%. Estudos de Associação de Genoma Amplo (GWAS) identificaram mais de 1.200 variantes genéticas associadas ao risco da doença, mapeadas em vias como disfunção pancreática, metabolismo hepático e resistência à insulina lipodistrófica. Além do componente genético, a interação com fatores fenotípicos é determinante para a expansão dos casos.<sup>12</sup> A urbanização acelerada, o envelhecimento populacional e a transição nutricional, marcada pelo sedentarismo e pela obesidade são os principais responsáveis.

É importante notar que a suscetibilidade varia significativamente entre ancestralidades, populações do Leste Asiático, por exemplo, apresentam risco de desenvolver diabetes com um Índice de Massa Corporal (IMC) significativamente menor em comparação a populações europeias, devido a diferenças na carga genética relacionada ao armazenamento ectópico de gordura.<sup>13</sup>

Por fim, o impacto da exposição prolongada à glicose elevada é difundido pelo fenômeno da memória metabólica. Mesmo que o controle glicêmico seja atingido posteriormente com o início do tratamento, as modificações epigenéticas e o acúmulo de Produtos de Glicação Avançada (AGEs) ocorridos durante o período de hiperglicemia silenciosa induzem alterações moleculares que mantêm o risco de progressão da retinopatia diabética.<sup>14,15</sup> Assim, o uso de escores de risco poligênico e ferramentas de medicina de precisão surge como uma necessidade para identificar grupos com maior propensão a complicações específicas, oferecendo uma base para tratamentos mais personalizados e intervenções precoces na Atenção Primária à Saúde.<sup>15</sup>

### **Unidade Neurovascular Retinal e a Fisiopatologia**

A compreensão patológica da Retinopatia Diabética (RD) passou grandes mudanças ao longo do tempo, evoluindo de uma perspectiva estritamente microvascular para o conceito integrador de Unidade Neurovascular (UNV). A UNV é definida como uma estrutura funcional complexa que engloba neurônios retinianos (células ganglionares, amacrinas e bipolares), células gliais (células de Müller e astrócitos) e componentes vasculares (células endoteliais e pericitos).<sup>3</sup> Em uma retina saudável, existe uma interação harmônica entre esses elementos para garantir a homeostase metabólica e o suporte trófico necessário para a visão. No entanto, no contexto do diabetes, a hiperglicemia crônica atua como o gatilho primário para a desestruturação desse sistema, desencadeando um estado de estresse molecular mediado por quatro vias bioquímicas clássicas: a via do poliol, a via da hexosamina, a ativação da proteína quinase C (PKC) e a formação exacerbada de produtos de glicação avançada (AGEs).<sup>14</sup>

O fluxo excessivo de glicose através da via do poliol reduz os níveis de NADPH e de glutatona reduzida, comprometendo a capacidade antioxidante da retina e elevando o estresse oxidativo. Simultaneamente, o acúmulo de AGEs promove a reticulação de proteínas da matriz extracelular e a ativação de receptores específicos (RAGE), o que perpetua uma resposta inflamatória subclínica e a liberação de citocinas pró-inflamatórias.<sup>14,16</sup>

Com isso, esse ambiente citotóxico afeta precocemente as células da glia, especialmente as células de Müller, que perdem sua capacidade de regulação iônica e de recaptação de glutamato, resultando em excitotoxicidade neuronal.<sup>17</sup>

Evidências neurofisiológicas e de imagem avançada demonstram que essa neurodegeneração retinal caracterizada pela apoptose neuronal e pela gliose reativa pode preceder em meses ou anos os danos vasculares visíveis ao exame de fundo de olho, como os microaneurismas e as hemorragias. Dessa forma, a RD é atualmente definida como uma doença neurovascular crônica, na qual o componente neural e o vascular estão ligados em um ciclo de retroalimentação negativa.<sup>16,17</sup>

## **Retinopatia Diabética**

A RD é a complicação microvascular mais frequente do diabetes e permanece como a principal causa de cegueira evitável na população economicamente ativa. A progressão da doença é classicamente dividida em fases não proliferativas e proliferativas, sendo essa distinção fundamental para determinar o risco de perda visual iminente e a necessidade de intervenção especializada.<sup>18,19</sup> O sistema de classificação do Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) é o padrão-ouro para graduar a severidade da patologia, utilizando 13 níveis baseados na extensão de lesões como microaneurismas, hemorragias intraretinais, anormalidades microvasculares intraretinais (IRMA) e rosário venoso.<sup>20</sup>

A fase de Retinopatia Diabética Não Proliferativa (RDNP) caracteriza-se pelo aumento da permeabilidade capilar e oclusões vasculares focais. Já a Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP) marca um estágio crítico onde a isquemia retinal extensa induz a produção massiva de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Esse processo leva ao crescimento de vasos sanguíneos anormais e frágeis que podem causar hemorragia vítrea e descolamento de retina tracional.<sup>20</sup>

Um desafio clínico persistente é a identificação de pacientes com RDNP severa, que possuem uma probabilidade de aproximadamente 50% de converter para a forma proliferativa em um ano sem controle rigoroso. Além disso, o Edema Macular Diabético (EMD) pode ocorrer em qualquer estágio e é a principal causa de redução da acuidade visual central. O controle da Hemoglobina Glicada (HbA1c) abaixo de 7,0% é a pedra angular da prevenção, retardando tanto o início quanto a progressão das lesões retinais.<sup>20</sup>

Contudo, a história natural da doença é influenciada pelo fenômeno da memória metabólica, que sugere que períodos prolongados de hiperglicemia precoce deixam danos moleculares permanentes. Esses danos, que incluem modificações epigenéticas e o acúmulo de produtos de glicação avançada (AGEs), podem manter o risco de RD mesmo após o controle glicêmico rigoroso ser atingido.<sup>21</sup>

Ainda, a coexistência de hipertensão arterial acelera drasticamente a progressão ao elevar o estresse hidrostático sobre os capilares já fragilizados. Recentemente foi observado que a queda rápida da glicemia, como a provocada por análogos de GLP-1, requer monitoramento cuidadoso, pois pode precipitar uma piora transitória da retinopatia em pacientes com doença pré-existente severa.<sup>21</sup>

### **Biomarcadores de Imagem Avançada: OCT e OCTA**

A utilização da Tomografia de Coerência Óptica (OCT) e da Angiografia por OCT (OCTA) representou uma mudança de paradigma no diagnóstico oftalmológico, permitindo a visualização *in vivo* das camadas neuronais e plexos vasculares com resolução micrométrica. Em relação a Retinopatia Diabética (RD), estas tecnologias possibilitam a identificação de biomarcadores avançados que superam as limitações do exame clínico tradicional e da retinografia colorida, oferecendo maior precisão na quantificação da progressão da doença.<sup>22</sup> Entre esses marcadores, destacam-se os neurais e os vasculares, cuja importância e confiabilidade têm sido amplamente validadas por evidências recentes.<sup>23</sup>

No que concerne aos biomarcadores neurais, o complexo de células ganglionares e a camada plexiforme interna (m-GCIPL) emergiu como um dos indicadores mais sensíveis e confiáveis de neurodegeneração precoce. A relevância deste marcador reside no facto de a apoptose neuronal na retina ocorrer frequentemente antes do aparecimento de microaneurismas ou exsudatos.<sup>22,23</sup> Estudos indicam que o adelgaçamento da m-GCIPL possui uma confiabilidade superior à da camada de fibras nervosas peripapilar (pRNFL) para detetar danos iniciais, uma vez que a pRNFL pode sofrer interferências decorrentes do inchaço glial no início da patologia, o que mascara a perda neuronal real. Assim, a monitorização da m-GCIPL permite uma intervenção mais célere, identificando pacientes com maior risco de perda funcional mesmo em estágios de pré-retinopatia.<sup>22-24</sup>

Quanto aos biomarcadores vasculares, a análise através do OCTA permitiu quantificar a perfusão de camadas anteriormente difíceis de avaliar, como a coriocalilar. O déficit de fluxo da coriocalilar (CC FD%) consolidou-se como um dos preditores mais robustos de progressão da RD. A importância deste achado é profunda: sugere que a disfunção vascular primária no diabetes pode ocorrer no leito da coróide antes de se manifestar nos capilares retiniais internos. A confiabilidade do CC FD% advém da sua capacidade de refletir o estado de isquemia subfoveal, correlacionando-se diretamente com a gravidade da doença e com o risco de desenvolvimento de neovascularização.<sup>24,25</sup>

Em suma, a transição para uma análise baseada em biomarcadores de imagem avançada não só aumenta a precisão do prognóstico, como também estabelece novos padrões para a monitorização da eficácia terapêutica e para a compreensão da história natural da retinopatia diabética.

### **Rastreamento e Inovação na Atenção Primária**

O Brasil possui um dos maiores sistemas de saúde pública do mundo, o SUS, onde a Atenção Primária à Saúde (APS), estruturada por meio da Estratégia Saúde da Família (ESF), desempenha um papel vital no manejo do diabetes. No entanto, o acesso ao exame oftalmológico especializado para o rastreamento da Retinopatia Diabética (RD) ainda enfrenta barreiras geográficas e estruturais significativas, especialmente em regiões remotas e mais pobres.<sup>26</sup> Buscando uma solução, o Ministério da Saúde atualizou recentemente o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da RD, reafirmando a necessidade de rastreamento anual para pacientes com DM2 desde o diagnóstico. A descentralização desse processo por meio da APS, apoiada por inovações tecnológicas, surge como a estratégia mais promissora para reduzir o intervalo entre o diagnóstico e a intervenção especializada.<sup>26</sup>

A incorporação de tecnologias portáteis, representa um avanço estratégico ao permitir que profissionais de saúde não especialistas capturem imagens da retina com alta resolução em ambientes não tradicionais, incluindo Unidades Básicas de Saúde (UBS) e durante visitas domiciliares. Esse dispositivo opera sem a necessidade de midríase (dilatação da pupila) e possibilita a visualização de áreas periféricas da retina de forma rápida e eficiente. Devido a sua portabilidade, essas ferramentas eliminam a dependência de equipamentos oftalmológicos fixos e complexos, facilitando o acesso ao rastreamento em áreas com recursos limitados.<sup>27,28</sup>

Em estudos de validação realizados no contexto brasileiro, essa tecnologia demonstrou uma sensibilidade de 84,48% e uma especificidade de 98,04% na detecção de alterações retiniais. Essa precisão permite a estratificação de risco imediata, garantindo que pacientes com estágios avançados da doença, como a Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP), sejam priorizados nas listas de encaminhamento para centros especializados, aumentando a sustentabilidade do sistema público de saúde.<sup>29</sup>

Além das tecnologias, o sucesso do rastreamento na APS depende da capacitação das equipes de saúde da família. Estudos demonstram que treinamentos focados podem elevar significativamente a capacidade diagnóstica de médicos da atenção primária, tornando-os peças fundamentais na vigilância ocular sistemática.<sup>27-29</sup> Assim, a combinação de dispositivos portáteis de baixo custo e fluxogramas clínicos bem definidos permite institucionalizar o rastreamento diretamente na comunidade, reduzindo a dependência da proatividade do paciente e mitigando obstáculos sociais no acesso ao cuidado visual.

### 3 Objetivos

#### Objetivo Geral

Investigar estratégias inovadoras para o enfrentamento da Retinopatia Diabética (RD), integrando a identificação de biomarcadores de imagem de alta precisão para a predição da progressão da doença com o desenvolvimento e validação de modelos tecnológicos de rastreamento no âmbito da Atenção Primária à Saúde.

#### Objetivos Específicos

- Investigar o valor prognóstico de biomarcadores estruturais e vasculares derivados da OCT e OCTA na detecção precoce de alterações neurovasculares relacionadas à Retinopatia Diabética, avaliando sua aplicabilidade na estratificação de risco e na predição da progressão clínica da doença.
- Investigar a capacidade diagnóstica de biomarcadores neurais, especialmente do complexo de células ganglionares e camada plexiforme interna (m-GCIPL), na detecção precoce da neurodegeneração retinal relacionada ao diabetes, comparando seu desempenho aos biomarcadores vasculares convencionais e seu potencial para identificação de alterações subclínicas que precedem as manifestações microvasculares da Retinopatia Diabética.
- Desenvolver e validar um fluxograma clínico-operacional para o rastreamento da Retinopatia Diabética na Estratégia Saúde da Família, integrando retinografia portátil não midriática e ferramentas de suporte diagnóstico, com vistas à ampliação do acesso, à detecção precoce de alterações retinianas e à otimização dos fluxos de encaminhamento no Sistema Único de Saúde.
- Validar o desempenho clínico e operacional de tecnologias portáteis associadas à Inteligência Artificial como estratégia de rastreamento da Retinopatia Diabética na Atenção Primária à Saúde, analisando sua contribuição para a detecção precoce de casos, estratificação de risco, qualificação dos encaminhamentos e fortalecimento das linhas de cuidado em saúde ocular no Sistema Único de Saúde.
- Analisar a viabilidade e as implicações da descentralização do cuidado oftalmológico mediante a incorporação de tecnologias inovadoras no âmbito da Atenção Primária à Saúde, explorando seu potencial para fortalecer as redes de atenção, reduzir iniquidades no acesso aos serviços especializados, qualificar o rastreamento de doenças oculares e contribuir para a prevenção da deficiência visual e da cegueira evitável em populações vulneráveis.

## **4 Métodos**

A presente tese foi estruturada em duas etapas complementares que integram a evidência científica de alta precisão com a aplicação prática no Sistema Único de Saúde (SUS). O desenho metodológico buscou, primeiramente, estabelecer o valor prognóstico de biomarcadores avançados e, em seguida, validar uma ferramenta de triagem para a Atenção Primária à Saúde (APS).

### **Desenho e Estratégia da Pesquisa**

O trabalho foi conduzido em duas fases distintas:

Revisão Sistemática (Artigo 1): Realizou-se uma síntese de evidências de estudos longitudinais para identificar biomarcadores de imagem (OCT e OCTA) capazes de prever a progressão da Retinopatia Diabética (RD). Esta etapa seguiu as diretrizes PRISMA e o protocolo foi registrado no PROSPERO (CRD420251082364).

Estudo de Desenvolvimento e Validação (Artigo 2): Com base na necessidade de descentralização do rastreio, foi desenvolvido e validado um fluxograma clínico utilizando tecnologia portátil em unidades da Estratégia Saúde da Família (ESF).

### **Aspectos Éticos**

A pesquisa clínica (Artigo 2) obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA), sob o parecer nº 6.947.931 (CAAE: 77916424.7.0000.5076). Todos os participantes foram esclarecidos sobre os riscos e benefícios e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### **Cenário e População do Estudo de Validação**

A etapa prática foi realizada no município de Anápolis, Goiás, focando em pacientes com Diabetes Mellitus (DM) atendidos na rede primária. Os critérios de inclusão compreenderam indivíduos com idade superior a 18 anos e diagnóstico laboratorial prévio de DM (glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL ou HbA1c  $> 6,5\%$ ).

### **Protocolo Tecnológico e Fluxograma**

Para a validação do fluxograma, utilizou-se o Retinógrafo Portátil Eyer (Phelcom Technologies), operando sem a necessidade de midríase. O equipamento foi adquirido por aproximadamente 40.000 (quarenta mil) reais, foi selecionado em virtude de sua portabilidade, aplicabilidade em ambientes de Atenção Primária à Saúde e potencial de custo-efetividade para

programas de rastreamento populacional.

O protocolo incluiu: Captura de imagens coloridas e *red-free* com campo de visão de 55°. Suporte diagnóstico via EyerMaps (Inteligência Artificial) para identificação de anormalidades em tempo real.

Sincronização de dados via plataforma em nuvem (EyerCloud) para gerenciamento remoto de laudos.

#### Análise de Dados

Os dados foram analisados comparando a prevalência identificada no rastreio local com os padrões de progressão discutidos na revisão sistemática. A eficácia do fluxograma foi avaliada pela sua capacidade de estratificação de risco (sem RD, RDNP em diferentes graus e RDP) e pela otimização dos encaminhamentos para a oftalmologia especializada.

# **Artigo 1 - Valor Prognóstico de Biomarcadores de Imagem Avançados para a Progressão da Retinopatia Diabética: Uma Revisão Sistemática**

Periódico: *Diabetology & Metabolic Syndrome* (2026) Status: Artigo publicado DOI: [10.1186/s13098-026-02159-3](https://doi.org/10.1186/s13098-026-02159-3)

## **Introdução**

Nos últimos anos, o diabetes mellitus (DM) emergiu como uma doença crônica com uma prevalência em constante aumento. Está intimamente associado a fatores de estilo de vida e metabólicos, incluindo maus hábitos de vida que contribuem para alterações metabólicas sistêmicas (1,2). Entre suas complicações vasculares, a retinopatia diabética (RD) é uma das mais graves, com uma alta taxa de incidência e reconhecida como a principal causa de cegueira evitável em adultos em idade produtiva (3,4). A RD progride em dois estágios clínicos principais. O primeiro estágio, RD não proliferativa (RDNP), é caracterizado por anormalidades vasculares. O segundo estágio, mais avançado, a RD proliferativa (RDP), envolve neovascularização e leva a um alto risco de perda visual grave (5).

Um dos maiores desafios associados à RD é prever a progressão da doença. A transição de RDNP para RDP é altamente heterogênea entre os indivíduos (6–8). Embora a maioria dos pacientes com DM apresente algum grau de RD, apenas um pequeno número progride para um estado grave que afeta a visão (9). Essa variabilidade coloca um dilema substancial na prática clínica, pois dificulta a identificação rotineira de pacientes de alto risco que necessitam de monitoramento periódico e intervenção precoce. Atualmente, todos os pacientes com RD exigem monitoramento regular, o que impõe um ônus considerável aos serviços de saúde pública. Consequentemente, pacientes que não são monitorados adequadamente correm um risco aumentado de perda de visão (6,9). Portanto, prever a progressão da doença é crucial. A previsão precisa facilita uma gestão mais eficaz dos recursos de saúde, permitindo que pacientes de alto risco sejam avaliados consistentemente e recebam tratamento oportuno e apropriado. Isso não apenas previne a perda de visão, mas também otimiza o uso dos recursos de saúde pública (10,11).

O padrão-ouro atual para diagnosticar e avaliar a progressão da RD é a retinografia colorida (CFR), que utiliza escalas de gravidade como o Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Este método permite a avaliação da gravidade da doença e do status atual com base em lesões microvasculares visíveis (12–14). No entanto, este método possui limitações notáveis, pois baseia-se em lesões vasculares preexistentes, como microaneurismas, hemorragias e exsudatos, que refletem principalmente uma fase inicial da doença. Consequentemente, a avaliação por CFR limita-se em grande parte à detecção de sinais de alerta sutis e precoces (11,12), tornando difícil identificar alterações vasculares que precedem a progressão óbvia da doença. A RD é caracterizada por degeneração neurovascular, e está bem documentado que a neuropatia retiniana pode ocorrer antes que as anormalidades vasculares sejam visíveis na retinografia (15,16).

Dadas as limitações desses métodos, tecnologias avançadas de imagem, como a tomografia de coerência óptica (OCT), a angiografia por OCT (OCTA) e a angiografia de campo ultra-amplo (UWFA), surgiram como ferramentas valiosas para o diagnóstico precoce e para gerar evidências sobre o desenvolvimento da RD. Essas ferramentas permitem a quantificação objetiva e não invasiva da estrutura das camadas neurais (OCT), da perfusão da microvasculatura retiniana e coroidal e da isquemia periférica (17–19). Recentemente, um número crescente de estudos longitudinais relatou a aplicação dessas ferramentas para identificar biomarcadores preditivos para RD (20–22). Apesar do potencial dessas tecnologias, os achados permanecem dispersos e derivados de coortes pequenas, dificultando a identificação de biomarcadores robustos para o prognóstico clínico rotineiro.

Diante dessa lacuna, o objetivo da presente revisão sistemática foi compilar e analisar criticamente estudos longitudinais avaliando biomarcadores de imagem avançada, como OCT e OCTA, como preditores independentes da progressão da RD. O objetivo foi fornecer uma visão clara dos marcadores com maior promessa para uso como novos desfechos clínicos.

## **Métodos**

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (23) e foi registrada no International Prospective Register of Systematic Reviews (CRD420251082364).

## **Crêterios de Elegibilidade**

Esta revisão sistemática incluiu apenas estudos de coorte longitudinais, prospectivos e retrospectivos, publicados em qualquer idioma. Os estudos elegíveis deveriam relatar marcadores basais de neurodegeneração retiniana e o status da RD na visita de acompanhamento. O período mínimo de acompanhamento dos pacientes foi de um ano.

Em relação aos cr terios de inclusão da população, foram selecionados pacientes diagnosticados com DM tipo 1 ou tipo 2. Dado que o foco desta revisão foi a progressão da doença, estudos que incluíram pacientes em diferentes estágios iniciais de retinopatia diabética (incluindo sem RD, RDNP leve e RDNP moderada) foram considerados elegíveis, desde que os resultados da progressão longitudinal pudessem ser avaliados. Buscamos especificamente estudos envolvendo olhos que não receberam tratamento prévio ou esclarecemos se tratamentos anteriores, como PRP ou anti-VEGF, eram cr terios de exclusão para evitar efeitos de confusão na espessura e perfusão retinianas. A gravidade da RD foi classificada com base em uma escala padronizada e validada, como a ETDRS, para garantir a homogeneidade entre as coortes analisadas.

## **Desfechos Analisados**

O desfecho primário foi definido como a progressão clinicamente relevante da retinopatia diabética, conforme relatado em cada estudo incluído. Isso incluiu a piora em escalas de gravidade validadas (ex: progressão de etapas na ETDRS), desenvolvimento de retinopatia diabética proliferativa, ocorrência de edema macular diabético ou outros desfechos clinicamente significativos, como retinopatia diabética referenciável ou doença que requer tratamento. Os desfechos secundários incluíram a associação entre os marcadores de neurodegeneração basais e a taxa de progressão subsequente da RD, e uma análise qualitativa comparando a capacidade diagnóstica de diferentes modalidades de teste avaliadas nos estudos.

## **Informações de Busca**

Uma busca na literatura científica foi realizada utilizando PubMed, Scopus e Web of Science, sem restrições de datas de publicação. A busca bibliográfica foi conduzida até julho de 2025. Além disso, uma busca na literatura cinzenta foi realizada no Google Scholar, OpenGrey e no banco de dados da ARVO (The Association for Research in Vision and Ophthalmology). Para o Google Scholar, os primeiros 200 resultados foram triados. Estudos relevantes identificados por meio de fontes de literatura cinzenta foram triados usando os mesmos cr terios de elegibilidade aplicados aos bancos de dados indexados.

Além disso, as listas de referências de todos os estudos incluídos foram revisadas manualmente para identificar artigos elegíveis adicionais. Quaisquer registros identificados por meio dessas estratégias foram incorporados ao processo de seleção de estudos e avaliados independentemente pelos revisores.

### **Algoritmos de Busca**

A estratégia de busca utilizada nesta revisão foi a seguinte, com todas as palavras-chave indexadas como termos Medical Subject Headings (MeSH):

Pubmed: (("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "diabetic patient\*"[Title/Abstract])) AND (("Retinal Ganglion Cells"[Mesh] OR "Retinal Nerve Fibers"[Mesh] OR "Optical Coherence Tomography"[Mesh] OR "OCT Angiography"[Mesh] OR "Electroretinography"[Mesh] OR "Visual Field Tests"[Mesh] OR "retinal neurodegeneration"[Title/Abstract] OR "ganglion cell\*"[Title/Abstract] OR "GCIPL"[Title/Abstract] OR "RNFL"[Title/Abstract] OR "OCT"[Title/Abstract] OR "OCTA"[Title/Abstract] OR "microperimetry"[Title/Abstract] OR "ERG"[Title/Abstract])) AND (("Prognosis"[Mesh] OR "Incidence"[Mesh] OR "Disease Progression"[Mesh] OR "Longitudinal Studies"[Mesh] OR "Cohort Studies"[Mesh] OR "predictive value"[Title/Abstract] OR "prognostic"[Title/Abstract] OR "longitudinal"[Title/Abstract] OR "follow-up"[Title/Abstract] OR "progression"[Title/Abstract]))

Scopus: (TITLE-ABS-KEY ("Diabetes Mellitus, Type 1" OR "Diabetes Mellitus, Type 2" OR "Diabetes Mellitus" OR "diabetic patient\*")) AND ( TITLE-ABS-KEY ("Retinal Ganglion Cells" OR "Retinal Nerve Fibers" OR "Optical Coherence Tomography" OR "OCT Angiography" OR "Electroretinography" OR "Visual Field Tests" OR "retinal neurodegeneration" OR "ganglion cell\*" OR "GC-IPL" OR RNFL OR OCT OR OCTA OR microperimetry OR ERG)) AND (TITLE-ABS-KEY (Prognosis OR Incidence OR "Disease Progression" OR "Longitudinal Studies" OR "Cohort Studies" OR "predictive value" OR prognostic OR longitudinal OR "follow-up" OR progression))

Web of Science: (TS=("Diabetes Mellitus, Type 1" OR "Diabetes Mellitus, Type 2" OR "Diabetes Mellitus" OR "diabetic patient\*")) AND (TS=("Retinal Ganglion Cells" OR "Retinal Nerve Fibers" OR "Optical Coherence Tomography" OR "OCT Angiography" OR "Electroretinography" OR "Visual Field Tests" OR "retinal neurodegeneration" OR "ganglion cell\*" OR "GC-IPL" OR RNFL OR OCT OR OCTA OR microperimetry OR ERG)) AND (TS=(Prognosis OR Incidence OR "Disease Progression" OR "Longitudinal Studies" OR "Cohort Studies" OR "predictive value" OR prognostic OR longitudinal OR "follow-up" OR progression)).

## **Seleção de Estudos**

O processo de seleção dos estudos seguiu uma abordagem de duas fases gerenciada pelo software Rayyan (24). Para considerar as variações de terminologia entre as plataformas de imagem (ex: GC-IPL vs. GCIPL) e minimizar o impacto da lógica booleana restritiva, dois revisores (SAO e JPRA) triaram independentemente todos os títulos e resumos recuperados. Esta fase visou especificamente sinônimos para neurodegeneração retiniana e vários marcadores preditivos para garantir que estudos relevantes não fossem excluídos devido a inconsistências de metadados. Na segunda fase, os mesmos revisores realizaram independentemente uma revisão do texto completo para confirmar a elegibilidade. Quaisquer divergências ao longo do processo foram resolvidas por meio de discussão com um terceiro revisor (LVFO).

## **Extração de Dados**

O processo de extração de dados foi realizado independentemente por dois revisores usando um formulário padronizado e predefinido, de acordo com as recomendações PRISMA. Para garantir a consistência na coleta de dados, o formulário foi testado primeiro por ambos os revisores em uma pequena amostra de estudos antes de iniciar a extração completa. Quaisquer discrepâncias que surgiram durante o estudo foram resolvidas por um terceiro revisor. As seguintes informações foram extraídas de cada estudo: dados de identificação, incluindo autor, ano de publicação e país; detalhes metodológicos, como desenho do estudo, duração do acompanhamento; características da população, incluindo dados demográficos (tamanho da amostra, idade, sexo) e dados clínicos (tipo e duração do DM, controle glicêmico inicial); métodos utilizados para avaliar a neurodegeneração, o status da RD no início e no acompanhamento; e medidas de associação prognóstica, como razões de risco (HRs) e razões de chances (ORs), com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (ICs).

## **Síntese de Dados**

Uma síntese quantitativa inicial foi tentada; no entanto, devido à significativa heterogeneidade metodológica ( $I^2 = 96,0\%$  para CC FD%), ao relato inconsistente de medidas de efeito (OR, RR e HR) e às variações nas plataformas de imagem, uma meta-análise formal foi considerada inadequada. Em vez disso, uma síntese narrativa sistemática robusta foi realizada para evitar estimativas tendenciosas e garantir uma visão geral confiável das evidências atuais.

## **Risco de Viés**

Para os estudos incluídos, a qualidade metodológica e o risco de viés foram avaliados independentemente por dois revisores usando a ferramenta QUIPS (Quality in Prognosis Studies) (25). Esta ferramenta avalia a validade de estudos de fatores prognósticos e estrutura a análise em seis domínios principais que são considerados as fontes mais importantes de viés neste tipo de estudo: Participação no estudo, que avalia a representatividade da amostra; atenção ao estudo, que analisa o impacto das perdas de acompanhamento; medição de fatores prognósticos; medição de desfechos; confusão no estudo, que examina o controle de variáveis de confusão; e análise estatística e relato. O risco de viés foi avaliado e classificado como baixo, moderado ou alto para cada domínio. As discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso ou mediação por um terceiro revisor.

Os resultados desta avaliação foram utilizados de duas formas distintas: primeiro, para a descrição da qualidade, onde os achados foram resumidos e apresentados para ilustrar a qualidade metodológica geral das evidências disponíveis; e segundo, para a interpretação e certeza da evidência, onde a qualidade do estudo serviu como um fator-chave na interpretação final dos resultados e foi incorporada na avaliação da certeza da evidência para cada desfecho.

## **Avaliação da Certeza da Evidência (GRADE)**

A certeza geral da evidência para cada desfecho primário foi avaliada por dois revisores independentes usando a abordagem GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) (26). A evidência foi classificada como alta, moderada, baixa ou muito baixa com base em domínios como risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação.

## **Resultados**

### **Seleção de Estudos**

Um total de 6.656 artigos foram recuperados nas bases de dados PubMed, Web of Science e Scopus. Após a remoção de duplicatas, 5.911 permaneceram para análise de título e resumo. Destes, 33 estudos foram selecionados para leitura completa, dos quais 20 foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão, restando 13 estudos para a revisão sistemática (Figura 1).

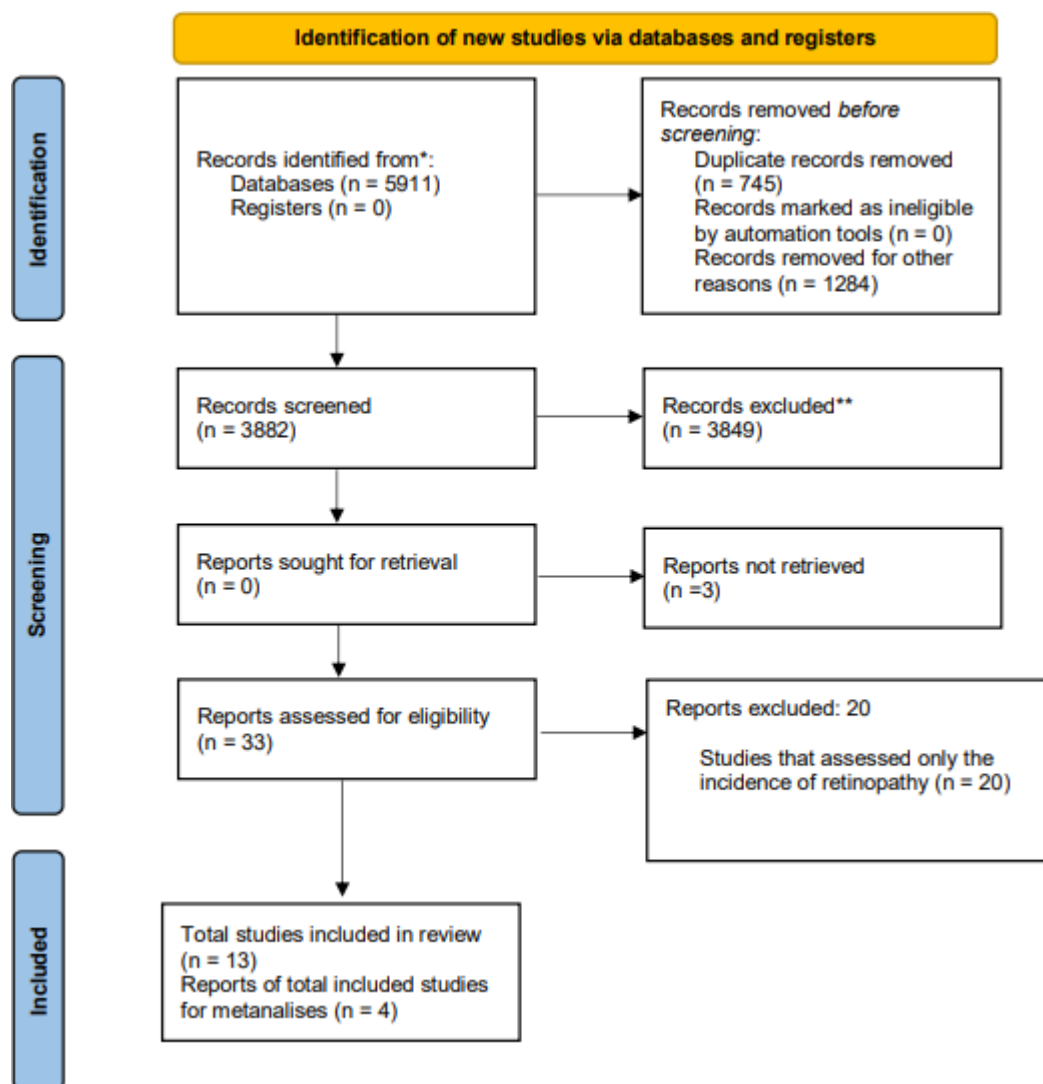


Figura 1 - Fluxograma da presente revisão sistemática conduzida de acordo com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA). \*Fontes de dados: PubMed, Scopus e Web of Science; busca realizada até julho de 2025. Registros excluídos durante a triagem inicial por título e resumo (n=3849) por não atenderem aos critérios de inclusão pré-definidos para a pergunta de pesquisa.

### Características dos Estudos

Em relação aos locais dos estudos, a maioria foi conduzida na Ásia: 8 na China, 1 no Azerbaijão, 1 na Coreia do Sul, 1 na Índia, 1 nos Estados Unidos e 1 na Áustria. Desses 13 estudos, 10 eram estudos de coorte prospectivos e 3 eram estudos de coorte retrospectivos. Características adicionais dos estudos são apresentadas nas Tabelas 1 e 2.

Table 1 – Characteristics of included studies

| Source (Year)                 | Location    | Study design         | Age (baseline)        | Duration of diabetes (years) | Final sample               | Main outcomes                                         | Assessment/classification of DR (baseline)                                              |
|-------------------------------|-------------|----------------------|-----------------------|------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Srinivasan et al. (2023) (25) | India       | Prospective cohort   | Mean: 58.4 years      | Mean: 11.3 years             | 206 eyes                   | Progression: 37.7% (17/45).                           | Ultra-widefield photography. 161 eyes without DR; 45 with NPDR                          |
| Gong et al. (2022) (26)       | China       | Prospective cohort   | Mean: 65.0 years      | Mean: 9.2 years              | 895 patients               | Progression: 7.5% (11/147).                           | Seven-field photography (ETDRS). 748 without DR; 147 with NPDR (28 mild, 119 moderate). |
| Wu et al. (2023) (27)         | China       | Prospective cohort   | Mean: 64.4 years      | Mean: 13.2 years             | 233 eyes (125 patients)    | Progression 17.2% (40 eyes)                           | Seven-field photography (ETDRS). All with mild or moderate NPDR.                        |
| Chen et al. (2022) (28)       | China       | Prospective cohort   | Mean: ~64.0 years     | Mean: 8.4-10.4 years         | 1805 eyes (903 patients)   | Progression of DR: 16.3%. Development of DME: 6.5%.   | Seven-field photography (ETDRS). All without DR or with mild NPDR.                      |
| Liang et al. (2025) (29)      | China       | Prospective cohort   | Mean: 63.8 years      | Mean: 11.3 years             | 182 patients (progression) | Progression: 22.0% (40/182).                          | Seven-field photography (ETDRS). All without DR, or with mild/moderate NPDR.            |
| Majidova (2024) (30)          | Azerbaijan  | Retrospective cohort | Mean: 56.0-57.5 years | Mean: 12.0-13.5 years        | 82 patients                | Progression from NPDR to PDR: 51.2% (42/82)           | Seven-field photography (ETDRS). All with moderate NPDR at initial evaluation.          |
| Aschauer et al. (2020) (31)   | Austria     | Prospective cohort   | Mean: 57 years        | Mean: 11 years               | 117 eyes (59 patients)     | Progression: 11.1% (13 eyes).                         | Fundoscopy (ICDR). 105 without DR, 6 mild NPDR, 6 moderate NPDR.                        |
| Kim et al. (2018) (32)        | South Korea | Retrospective cohort | Mean: 64.1 years      | Mean: 10.6-15.5 years        | 87 eyes                    | Two-step progression: 44.8%. Progression to PDR: 6.9% | Seven-field photography (ETDRS). 28.8% without DR; 71.2% with mild NPDR.                |

|                            |       |                      |                       |                     |                          |                                                                                 |                                                                               |
|----------------------------|-------|----------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Wang et al.<br>(2022) (33) | China | Prospective cohort   | Mean: 63.8 years      | Mean: 8.4 years     | 1.345 patients           | DR progression 36,9%                                                            | Seven-field photography (ETDRS). 95.2% without DR; 4.8% with mild NPDR.       |
| Guo et al.<br>(2022) (34)  | China | Prospective cohort   | Mean: 64.1 years      | Mean: 8.5 years     | 1879 eyes (946 patients) | DR progression: 16.6%. DME development: 6.1%.                                   | Seven-field photography (ETDRS). All without DR or with mild NPDR.            |
| Yuan et al.<br>(2022) (35) | China | Prospective cohort   | Mean: 63.8-65.0 years | Mean: 8.7-9.4 years | 1.033 patients           | Progression: 7.4%.                                                              | Seven-field photography (ETDRS). 886 without DR; 147 with DR.                 |
| Ding et al.<br>(2024) (36) | USA   | Retrospective cohort | Median: 64.0 years    | Mean: 15.8 years    | 88 eyes (57 patients)    | Significant clinical outcomes: 19.3% (includes progression, DME, and treatment) | Ultra-widefield photography. All with NPDR (29 mild, 46 moderate, 13 severe). |
| Tang et al.<br>(2025) (37) | China | Prospective cohort   | Mean: 60.0 years      | Mean: 12.2 years    | 385 eyes (215 patients)  | Progression: 25.7%. Development of PDR: 9.9%                                    | Fundus photography (ETDRS). 178 without DR; 207 with NPDR.                    |

DR stands for Diabetic Retinopathy, which is classified into Non-Proliferative Diabetic Retinopathy (NPDR) and Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR). A related complication is Diabetic Macular Edema (DME). The severity of DR is graded using standardized scales, such as the Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) scale and the International Clinical Diabetic Retinopathy (ICDR) scale.

Table 2 – Summary of imaging biomarkers with prognostic value for disease progression.

| Author, Year          | Modality | Parameter and measurement method                                                                                 | Baseline Value (Group with Outcome) | Baseline Value (Group without Outcome) | Prognostic Factor (Multivariate Analysis) | Parameter Specific Notes                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Srinivasan, 2023 (25) | OCTA     | Macular Vascular Density (VD) (mm/mm <sup>2</sup> )                                                              | 12.90 ± 3.22 %                      | 14.90 ± 2.28 %                         | HR = 0.825 (IC 95%: 0.731–0.931; p=0.002) | The risk of progression increases 1.21-fold for each unit decrease in vascular density.                                                                                                                                                    |
| Srinivasan, 2023 (25) | OCTA     | Macular perfusion Macular Perfusion (MP) (%)                                                                     | 31.79 ± 8.76                        | 36.96 ± 6.16                           | HR = 0.936 (IC 95%: 0.892–0.982; p=0.007) | The risk of progression increases 1.10-fold for each unit decrease in macular perfusion.                                                                                                                                                   |
| Gong, 2022 (26)       | OCT      | Mean RNFL thickness (µm)                                                                                         | 111.6 ± 13.8 µm                     | 109.7 ± 13.7 µm                        | RR = 1.17 (IC 95%: 0.60–2.27; p=0.648)    | Mean pRNFL thickness was not a statistically significant predictor of DR progression. The study uses Risk Ratio (RR).                                                                                                                      |
| Gong, 2022 (26)       | OCT      | pRNFL thickness in the inferior quadrant (µm)                                                                    | 146.5 ± 27.9 µm                     | 142.7 ± 24.3 µm                        | RR = 1.23 (IC 95%: 0.59–2.57; p=0.577)    | Lower quadrant pRNFL thickness was not a statistically significant predictor of DR progression                                                                                                                                             |
| Wu, 2022 (27)         | OCTA     | Fractal Dimension (FD) in DCP                                                                                    | 1.8560 ± 0.0271                     | 1.8660 ± 0.0078                        | OR = 2.484 (IC 95%: 1.268–4.867; p=0.008) | A lower fractal dimension (less complex network) in DCP was associated with progression. The OR is per standard deviation decrease.                                                                                                        |
| Wu, 2022 (27)         | OCTA     | Vascular Tortuosity (BVT) in DCP                                                                                 | 1.0067 ± 0.0020                     | 1.0057 ± 0.0008                        | OR = 2.076 (IC 95%: 1.382–3.121; p<0.001) | Greater tortuosity in DCP was associated with progression. The OR is per standard deviation increase.                                                                                                                                      |
| Chen, 2022 (28)       | SS-OCTA  | Mean CC FD (%): Percentage of flow deficit in the choriocapillaris in a 3x3 mm macular area.                     | 27.93 (2.03) %                      | 25.02 (3.67) %                         | OR = 3.41 (IC 95%: 2.65–4.39; p<0.001)    | The Odds Ratio (OR) is per 1 standard deviation increase in CC FD%. A greater flow deficit (higher CC FD%) increased the risk of DR progression.                                                                                           |
| Liang, 2024 (29)      | SD-OCT   | Interdigitation Zone Length IZ Length, mm): Objectively measured from Longitudinal Reflectivity Profiles (LRPs). | 3.758±1.653 mm                      | 5.722±0.865 mm                         | OR = 0.039 (IC 95%: 0.011–0.139; P<.001)  | A longer IZ length is associated with a lower risk (protective effect) of DR progression at 3 years. The OR is per 1 mm increase in IZ length. The combination of IZ with risk factors achieved an AUC of 0.953 in predicting progression. |
| Majidova, 2024 (30)   | SS-OCTA  | Serum Analysis (ELISA) + ERG                                                                                     | EPO in Group II: 35.2±2.2 mIU/mL    | EPO in Group I: 23.7±1.7 mIU/mL        | High-risk cutoff: 27.5 mIU/mL             | An EPO level exceeding 27.5 mIU/mL predicts a high risk of progression from NPDR to PDR. The baseline EPO level was already significantly higher in Group II.                                                                              |

|                     |                 |                                                                                                                                                                            |                                                                                             |                                          |                                           |                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aschauer, 2024 (31) | OCTA and SD-OCT | SVC Vessel Density (SVC VD, %/year): Measurement of the area of blood flow in the Superficial Capillary Plexus (6x6 mm).                                                   | 27.2 ± 3.1 %                                                                                | 28.5 ± 2.6                               | Not Calculated/Not Applicable.            | The reduction in VD SVC and thinning of the GCL/IPL layer occurred in parallel and are highly progressive.                                                                                                           |
| Kim, 2018 (32)      | OCT             | mGCIPL thinning rate (µm/year): Rate of thickness loss of the ganglion cell layer and inner plexiform layer in the macula.                                                 | 0.39 ± 0.31 µm/year.                                                                        | 0.22 ± 0.30 µm/year                      | HR = 1.924 (IC 95%: 1.026–3.606; p=0.041) | The rate of mGCIPL thinning was an independent predictor for DR progression.                                                                                                                                         |
| Wang, 2023 (33)     | SS-OCT          | Average Choroidal Thickness: Automatic average of choroidal thickness across the nine ETDRS grid fields 1, measured by swept-source optical coherence tomography (SS-OCT). | 166.3 ± 55.6 µm                                                                             | 199.3 ± 62.5 µm                          | RR = 0.903 (95% CI: 0.871–0.935; P<0.001) | The Relative Risk (RR) is for every 10-µm increase in average choroidal thickness. An RR of 0.903 indicates a protective effect, meaning that a thinner choroid is associated with a higher risk of RDR progression. |
| Guo, 2024 (34)      | SS-OCTA         | CC Flow Deficit Percentage (CC FD%, %): Percentage of flow deficit in the peripapillary choroidal capillary plexus (choriocapillaris) (3×3 mm).                            | CC FD% (Total Cohort): 26.67±6.98%                                                          | CC FD% (Total Cohort): 26.67±6.98%       | RR = 1.62 (IC 95%: 1.40–1.88; P<.001)     | The RR is for every 1 standard deviation (SD) increase in CC FD%. A high CC FD% indicates a 62% increased risk of DR progression. CC FD% adds significant predictive value to traditional factors.                   |
| Yuan, 2023 (35)     | SS-OCTA         | Whole-image Peripapillary Vessel Length Density (wi-pVLD, por 1-SD increase)                                                                                               | Mean CC FD% (Total Cohort): 26.67±6.98 %                                                    | Mean CC FD% (Total Cohort): 26.67±6.98%  | RR = 0.46 (IC 95%: 0.33–0.66; P<.001)     | The RR is for every 1 standard deviation (SD) increase in wi-pVLD. An RR of 0.46 indicates that a higher wi-pVLD is associated with a 54% reduction in the risk of RDR.                                              |
| Ding, 2024 (36)     | SS-OCTA         | Ischemia Index (ISI): Ratio of Non-Perfusion Area (NPA) to the total analysis area (12×12 mm).                                                                             | SI ≥0.073 (Highest risk group - Group 3) Baseline ISI for the entire cohort (median): 0.03. | ISI ≤0.038 (Lowest risk group - Group 1) | HR = 1.05 (IC 95%: 1.02–1.09; P=.004)     | HR is for each unit increase in ISI. A higher ISI is associated with higher risk. Another strong predictor was Unstable IRMAs (HR 3.88).                                                                             |
| Tang, 2024 (37)     | OCT             | m-GCIPL Mean (µm): Average thickness of the GCIPL layer in the macular area.                                                                                               | N/A. Risk is measured by 1 SD reduction.                                                    | N/A. Risk is measured by 1 SD reduction. | HR = 1.516 (IC 95%: 1.243–1.850; P<.001)  | The HR is for every 1 standard deviation (SD) reduction in m-GCIPL thickness. A thinner m-GCIPL is associated with a 51.6% higher risk of DR progression.                                                            |

Nota: Imaging modalities: OCT (Optical Coherence Tomography), OCTA (Optical Coherence Tomography Angiography), SS-OCT (Swept-Source Optical Coherence Tomography), SS-OCTA (Swept-Source OCT Angiography), SD-OCT (Spectral-Domain OCT) and EFOV (Expanded-Field of View OCTA). Biomarker Parameters:

Structural/Neural: m-GCIPL (Macular Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer), IZ (Interdigitation Zone), and pRNFL (Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer).  
Vascular/Perfusion: ISI (Ischemia Index), CC FD% (Choriocapillaris Flow Deficit Percentage), DCP (Deep Capillary Plexus), FD (Fractal Dimension), SVC (Superficial Vascular Complex), VD (Vessel Density), VT (Vascular Tortuosity, also as BVT: Branching Vascular Tortuosity), and wi-pVLD (Whole-image Peripapillary Vessel Length Density). Other Parameters: CT (Choroidal Thickness) and EPO (Erythropoietin, measured by Serum Analysis).

### **Características das Populações dos Estudos**

Os 13 estudos incluídos nesta análise abrangeram populações amplas e diversas de pacientes com diabetes. A média de idade dos participantes no início do estudo (*baseline*) variou de 56 a 65 anos. A duração média do diabetes também variou entre os estudos, situando-se aproximadamente entre 8,4 e 15,8 anos.

### **Status da Retinopatia no Início do Estudo**

Para avaliar a progressão da doença, os estudos incluídos selecionaram pacientes que tinham diagnóstico de RDNP no início do acompanhamento. Os estágios basais da doença nessas coortes variaram de leve a moderado. A gravidade da retinopatia foi classificada principalmente por meio de retinografia, utilizando escalas padronizadas como a ETDRS.

### **Risco de Viés**

O risco de viés e a qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão foram avaliados por meio da ferramenta QUIPS. Dos 13 estudos, cinco (38%) foram classificados como tendo alto risco de viés (25,26,28,30,35), quatro (31%) como tendo risco moderado (31,34,36,37) e quatro (31%) como tendo baixo risco (27,29,32,33). A avaliação detalhada de cada domínio é apresentada na Figura 2.

|       |                               | Risk of bias |    |    |    |    |    |         |
|-------|-------------------------------|--------------|----|----|----|----|----|---------|
|       |                               | D1           | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | Overall |
| Study | Srinivasan et al. (2023) [25] | ⊖            | ⊖  | ⊕  | ⊗  | ⊗  | ⊖  | ⊗       |
|       | Gong et al. (2022) [26]       | ⊕            | ⊗  | ⊕  | ⊗  | ⊕  | ⊕  | ⊗       |
|       | Wu et al. (2024) [27]         | ⊕            | ⊖  | ⊕  | ⊕  | ⊕  | ⊕  | ⊕       |
|       | Chen et al. (2023) [28]       | ⊕            | ⊗  | ⊕  | ⊗  | ⊕  | ⊕  | ⊗       |
|       | Liang et al. (2025) [29]      | ⊕            | ⊕  | ⊕  | ⊗  | ⊕  | ⊕  | ⊕       |
|       | Majidova et al. (2024) [30]   | ⊗            | ⊖  | ⊖  | ⊗  | ⊗  | ⊗  | ⊗       |
|       | Aschauer et al. (2020) [31]   | ⊖            | ⊕  | ⊕  | ⊗  | ⊖  | ⊕  | ⊖       |
|       | Kim et al. (2018) [32]        | ⊖            | ⊗  | ⊕  | ⊕  | ⊕  | ⊕  | ⊕       |
|       | Wang et al. (2022) [33]       | ⊕            | ⊕  | ⊕  | ⊗  | ⊕  | ⊕  | ⊕       |
|       | Guo et al. (2023) [34]        | ⊕            | ⊖  | ⊕  | ⊗  | ⊕  | ⊕  | ⊖       |
|       | Yuan et al. (2022) [35]       | ⊕            | ⊗  | ⊕  | ⊗  | ⊕  | ⊕  | ⊗       |
|       | Ding et al. (2025) [36]       | ⊖            | ⊖  | ⊕  | ⊕  | ⊗  | ⊕  | ⊖       |
|       | Tang et al. (2025) [37]       | ⊖            | ⊗  | ⊕  | ⊕  | ⊕  | ⊕  | ⊖       |

D1: Study Participation

D2: Study Attrition

D3: Prognostic Factor Measurement

D4: Outcome Measurement

D5: Study Confounding

D6: Statistical Analysis

Judgement

⊗ High

⊖ Unclear

⊕ Low

⊖ Not applicable

Figura 2. Resumo do Risco de Viés (Bias Plot) para os estudos incluídos utilizando a ferramenta QUIPS. A avaliação foi realizada para cada estudo (linhas) em seis domínios de viés (D1 a D6), conforme definido pela ferramenta QUIPS. As cores indicam o julgamento do risco de viés para cada domínio: Verde (Baixo Risco), Amarelo (Risco Incerto) e Vermelho (Alto Risco). A coluna "Overall" representa o Risco de Viés global para cada estudo.

A análise dos domínios revelou que os itens com maior viés crítico estavam relacionados à medição dos desfechos e à atenção ao estudo. A maioria dos estudos foi classificada como tendo alto risco de viés, enquanto outros foram classificados como risco moderado ou baixo (25,26,28-31,33-35). No entanto, os estudos não descreveram se os avaliadores que classificaram a progressão da retinopatia estavam cegos para os dados dos fatores prognósticos, introduzindo um alto risco de viés de detecção. Além disso, o viés de atrito foi observado em vários estudos (26,28,32,35,37), com taxas de atrito superiores a 20%, ou diferenças sistemáticas observadas entre os participantes que perderam o acompanhamento e aqueles que o concluíram.

O viés de confusão foi observado em alguns estudos (25,30,36) que não ajustaram para fatores de confusão fundamentais, como o controle glicêmico (HbA1c) e a gravidade basal da retinopatia. Por outro lado, a maioria dos estudos exibiu baixo risco de viés nos domínios de medição de fatores prognósticos, devido ao uso de métodos de imagem padronizados e objetivos e testes estatísticos, bem como à aplicação de modelos de regressão multivariada apropriados.

### **Biomarcadores Estruturais de Neurodegeneração**

A análise dos estudos incluídos revelou que diversas alterações estruturais na retina, medidas por OCT, possuem valor prognóstico na progressão da RD. Os principais biomarcadores avaliados foram as espessuras da camada de células ganglionares e plexiforme interna (GCIPL), da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (pRNFL) e o comprimento da zona de interdigitação (IZ).

#### **Camada de Células Ganglionares e Plexiforme Interna**

Dois estudos incluídos avaliaram o potencial prognóstico da GCIPL macular (m-GCIPL) na progressão da RD (32,37), indicando que tanto a degeneração estabelecida quanto sua taxa de progressão são fatores de risco. A taxa de afinamento da m-GCIPL foi identificada como um preditor independente para a progressão da RD, com o risco de progressão aumentando quase duas vezes para cada micrômetro por ano de afinamento (HR = 1,924; IC 95%: 1,026–3,606;  $p = 0,041$ ) (32). Em relação à espessura basal, uma menor espessura média da m-GCIPL no início do estudo foi associada a um maior risco de progressão da doença (HR = 1,516; IC 95%: 1,243–1,850;  $p < 0,001$ ). Cada redução de um desvio padrão (DP) na espessura da m-GCIPL aumentou o risco de progressão em 51,6% (37).

#### **Camada de Fibras Nervosas da Retina Peripapilar**

Um estudo avaliou a espessura da pRNFL como um potencial biomarcador. No entanto, neste estudo longitudinal, nem a espessura média da pRNFL (risco relativo [RR] = 1,17;  $p = 0,648$ ) nem a espessura específica do quadrante inferior (RR = 1,23;  $p = 0,577$ ) foram preditores estatisticamente significativos da progressão da RD (26).

### **Zona de Interdigitação**

Um estudo analisou o valor prognóstico do comprimento da IZ, pois este está associado à saúde dos fotorreceptores (29). Um maior comprimento basal da IZ foi fortemente associado a um menor risco de progressão da RD em 3 anos, indicando um efeito protetor significativo. O OR foi de 0,039 (IC 95%: 0,011–0,139;  $p < 0,001$ ) para cada aumento de 1 mm no comprimento da IZ. Os autores destacaram que a combinação desta medida com outros fatores de risco resultou em uma excelente capacidade preditiva (área sob a curva [AUC] = 0,953) (29).

### **Biomarcadores Vasculares e de Perfusão (OCTA e Swept-source [SS]-OCTA)**

Alterações na microvasculatura da retina e da coroide, avaliadas por OCTA, são preditores cruciais da progressão da RD. Os estudos incluídos categorizaram esses achados em três grupos principais de biomarcadores: densidade vascular (VD) e perfusão; geometria da rede vascular; e déficits de fluxo e isquemia.

Em relação à medição de métricas vasculares, foi observada uma variação considerável nas técnicas de processamento de imagem. Para a porcentagem de déficit de fluxo coriocapilar (CC FD%), os estudos utilizaram principalmente uma área de digitalização macular de 3x3 mm. No entanto, os softwares e algoritmos para quantificar os déficits de fluxo variaram entre as plataformas de OCT de varredura de fonte (SS-OCTA) e OCT de domínio espectral (SD-OCT). Esta heterogeneidade técnica nos métodos de binarização de imagem e limiarização entre os estudos é um fator que pode influenciar a consistência dos valores preditivos relatados.

### **Densidade Vascular e Perfusão**

Múltiplos estudos investigaram a densidade da rede vascular como fator prognóstico para diferentes localizações anatômicas. Análises da mácula revelaram que a progressão da doença estava associada a uma menor VD e menor perfusão macular (MP). Para cada unidade de diminuição na VD, o risco de progressão aumentou 1,21 vez (HR = 0,825;  $p = 0,002$ ), e para cada unidade de diminuição na MP, o risco aumentou 1,10 vez (HR = 0,936;  $p = 0,007$ ) (25). Um achado semelhante foi observado em outro estudo, onde uma redução altamente progressiva na densidade de vasos no plexo capilar superficial (SVC) ocorreu em paralelo ao afinamento neural, embora o estudo não tenha calculado um fator de risco multivariado específico para este parâmetro (31).

Por outro lado, na região peripapilar, uma maior densidade de comprimento vascular peripapilar em toda a imagem foi associada a um efeito protetor, reduzindo o risco de desenvolver RD em 54% (RR = 0,46) (35). Coletivamente, esses achados sugerem que a rarefação da microvasculatura, especialmente na mácula, é um fator de risco para a progressão da RD.

### **Geometria da Rede Vascular**

As características geométricas da vasculatura também possuem valor prognóstico. A análise do plexo capilar profundo revelou que uma dimensão fractal menor e uma maior tortuosidade vascular estavam associadas a um risco significativamente maior de progressão da doença (OR = 2,484 e OR = 2,076, respectivamente) (27).

### **Déficits de Fluxo e Isquemia**

Medidas que quantificam a falha de perfusão vascular foram identificadas como os preditores mais robustos e consistentes da progressão da RD. Dois estudos independentes demonstraram que uma maior porcentagem de déficit de fluxo da coriocapilar (CC FD%) aumenta significativamente o risco de progressão da RD (28,34). Chen et al. relataram um OR de 3,41, enquanto Guo et al. relataram um RR de 1,62 para cada aumento de 1 DP no CC FD%. Consistentemente, outro estudo utilizando uma métrica mais ampla de não perfusão, o índice isquêmico (ISI), também demonstrou que um ISI mais alto estava associado a um maior risco de desfechos clínicos adversos, incluindo a progressão da RD (HR = 1,05) (36). Esses três estudos, que utilizaram métricas complementares, forneceram evidências fortes de que a hipoperfusão na coroide e na retina é um fator prognóstico chave para a progressão da RD.

### **Outros Marcadores Prognósticos**

Além dos biomarcadores de neurodegeneração e perfusão vascular, outros parâmetros sistêmicos e de imagem demonstraram valor prognóstico. A espessura coroidal, medida por SS-OCT, é um importante biomarcador estrutural (33). Os autores concluíram que uma coroide mais fina era um fator de risco independente para o desenvolvimento de RD referenciável (RDR) em 2 anos. Os pacientes que progrediram para RDR apresentaram uma espessura coroidal média basal significativamente menor (166,3  $\mu$ m) em comparação com aqueles que permaneceram estáveis (199,3  $\mu$ m). O risco de RDR aumentou à medida que a coroide se tornava mais fina (RR = 0,903 para cada aumento de 10  $\mu$ m na espessura).

Notavelmente, a adição de medições da espessura coroidal aos fatores de risco convencionais (como HbA1c e pressão arterial) melhorou significativamente a capacidade preditiva do modelo, aumentando a AUC de 0,708 para 0,761 (33).

Utilizando métodos distintos e diversos, combinando análises séricas (ELISA), funcionais (eletroretinograma [ERG]) e de imagem (SS-OCTA), a eritropoietina sérica (EPO), um marcador sistêmico, foi identificada como um preditor de alto risco de progressão de RDNP para RDP (30). Foi estabelecido um ponto de corte de 27,5 mIU/mL, acima do qual o risco de progressão foi considerado alto. O grupo que progrediu apresentou níveis de EPO significativamente mais altos no início do estudo ( $35,2 \pm 2,2$  mIU/mL) em comparação com o grupo que não apresentou progressão da doença ( $23,7 \pm 1,7$  mIU/mL). Este achado destaca o potencial de biomarcadores sistêmicos para refletir a resposta do corpo à hipóxia e prever a progressão da doença (30).

## **Análise de Desfechos Secundários**

### **Associação com a Velocidade e o Grau de Progressão da RD**

A análise dos estudos incluídos revelou que certos biomarcadores poderiam não apenas prever a progressão da RD, mas também fornecer informações sobre sua dinâmica e velocidade. Notavelmente, o achado mais marcante foi a taxa de afinamento da m-GCIPL ao longo do tempo (32). Utilizando uma medida de velocidade ( $\mu\text{m}/\text{ano}$ ), uma taxa mais rápida de afinamento foi identificada como um preditor independente de progressão da RD, sugerindo que a taxa de neurodegeneração está diretamente ligada à taxa de progressão clínica da doença. Apoiando essa ideia, a VD reduzida no plexo superficial e o afinamento da GCL/IPL foram processos altamente progressivos que ocorreram em paralelo, indicando que a dinâmica dessas mudanças estava associada a um curso de doença mais agressivo (31). Dois outros estudos mostraram que um maior grau de neurodegeneração inicial (m-GCIPL mais fina) ou maior rarefação vascular basal conferia um risco significativamente maior de progressão (25,37). Isso reforça a hipótese de que danos neurovasculares mais graves no início podem ser indicativos de uma doença mais avançada que tende a progredir rapidamente para os estágios avançados.

## **Comparação Qualitativa da Capacidade Prognóstica entre Modalidades Biomarcadores de Perfusão Vascular**

Os biomarcadores que quantificam diretamente a falha de perfusão vascular parecem ser os preditores mais consistentes e robustos da progressão da doença. O CC FD% (porcentagem de déficit de fluxo da coriocapilar) emergiu como um marcador particularmente robusto, com dois estudos independentes relatando que um CC FD% mais alto aumenta substancialmente o risco de progressão da RD (30,36). A consistência dos achados entre esses dois estudos de coorte fortalece essa evidência. Reforçando esse argumento, o ISI (índice isquêmico), que também mede a área de não perfusão, foi identificado como um preditor-chave de desfechos clínicos adversos. A força desses marcadores reside na sua capacidade de medir diretamente a isquemia, que é um evento central na fisiopatologia da RD.

### **Biomarcadores de Neurodegeneração Estrutural**

Biomarcadores que medem danos estruturais nas camadas neurais da retina, particularmente a m-GCIPL, também foram identificados como preditores interessantes. Tanto a espessura da m-GCIPL no início do estudo (*baseline*) quanto sua taxa de afinamento ao longo do tempo foram associadas de forma independente à progressão da RD (34,39), sugerindo que a m-GCIPL pode servir como um indicador tanto do dano cumulativo quanto da velocidade de progressão da doença. Notavelmente, o comprimento da IZ (zona de interdigitação) exerce um efeito protetor notável, indicando que a saúde dos fotorreceptores desempenha um papel prognóstico crucial (31).

### **Biomarcadores com Valor Prognóstico Limitado ou Inconsistente**

Ao contrário das evidências robustas que apoiam o valor prognóstico da m-GCIPL, a espessura da pRNFL isolada demonstrou utilidade preditiva limitada entre os estudos incluídos. Um estudo não encontrou associação estatisticamente significativa entre a espessura da pRNFL e a progressão da RD na análise multivariada (28), indicando que o dano neurodegenerativo associado à progressão da RD manifesta-se de forma mais proeminente e precoce na m-GCIPL do que na região peripapilar.

## **Certeza da Evidência (GRADE)**

A certeza geral da evidência para os principais biomarcadores prognósticos identificados foi avaliada utilizando a abordagem GRADE. Para o déficit de fluxo da coriocalilar (CC FD%), a certeza da evidência como preditor da progressão da RD foi classificada como muito baixa. Este rebaixamento deveu-se a limitações sérias no risco de viés, inconsistência muito séria entre os resultados dos estudos individuais e imprecisão. Em relação ao dano na m-GCIPL como preditor, a certeza da evidência foi classificada como baixa. Esta classificação resultou de limitações sérias no risco de viés e evidência indireta séria, uma vez que os estudos incluídos empregaram diferentes métodos de medição, como taxas de afinamento versus espessura basal. Em resumo, embora esta revisão sistemática indique associações independentes significativas, a certeza da evidência baixa a muito baixa exige uma interpretação cautelosa do poder preditivo desses biomarcadores em ambientes clínicos rotineiros.

## **Discussão**

Esta revisão sistemática sintetizou evidências longitudinais sobre o valor prognóstico de biomarcadores de imagem avançada para a progressão da RD. A hipoperfusão vascular, quantificada pelo CC FD%, e o dano neural estrutural na mácula, refletido pelo afinamento da m-GCIPL, emergiram como os preditores de progressão da RD relatados de forma mais consistente e promissora entre os estudos incluídos (30,34,36,39). Em contraste, as evidências que apoiam o valor prognóstico da espessura da pRNFL foram limitadas e não demonstraram uma associação significativa com a progressão da RD na análise multivariada (28). Outros biomarcadores, como o comprimento da IZ e a espessura coroidal, também demonstraram potencial valor prognóstico (31, 35).

## **Interpretação Biológica e Clínica**

Os achados desta revisão esclarecem que a RD deve ser considerada uma doença neurovascular complexa. Estudos recentes enfatizaram ainda mais a contribuição de vias moleculares e metabólicas na lesão retiniana, apoiando o conceito da retinopatia diabética como um distúrbio neurovascular multifatorial (40). A forte associação prognóstica observada para o CC FD%, sustentada pelos achados relacionados ao ISI, destaca o papel central da hipoperfusão e da isquemia como principais aceleradores da progressão da doença (30,36,38). Esses dados longitudinais corroboram a hipótese de que alterações na microvasculatura da coroide e da retina, detectáveis por OCT, podem preceder as lesões microvasculares visíveis na retinografia, proporcionando, assim, uma janela precoce para a identificação de riscos.

Outro achado valioso foi a descoberta da importância da localização na avaliação da neurodegeneração. Embora o dano neural na mácula (afinamento da m-GCIPL) tenha mostrado forte valor prognóstico, o mesmo não foi observado na pRNFL (28,34,39). Nesse sentido, a mácula, com sua alta demanda metabólica, pode ser mais vulnerável aos danos diabéticos precoces, enquanto as medições peripapilares, que refletem axônios de toda a retina, poderiam diluir o sinal de um dano macular inicial. Esses achados indicam fortemente a necessidade de focar na avaliação prognóstica da região macular. Estruturas conceituais de outras condições oftalmológicas, como o glaucoma, apoiam ainda mais o desenvolvimento de modelos diagnósticos e prognósticos estruturados baseados em biomarcadores, destacando o potencial para a integração interdisciplinar em doenças retinianas (41).

### **Viés Geográfico**

Um viés geográfico significativo foi observado, uma vez que 8 dos 13 estudos incluídos foram conduzidos na China. Essa concentração limita a generalização dos nossos achados para outras etnias, já que variações raciais na densidade vascular retiniana e na espessura neural podem influenciar a linha de base prognóstica desses biomarcadores.

### **Heterogeneidade de Dispositivos**

A heterogeneidade técnica permanece como um grande desafio. As diferenças entre as plataformas de Domínio Espectral (SD-OCT) e *Swept-Source* (SS-OCT), juntamente com algoritmos proprietários de binarização para quantificar os déficits de fluxo (CC FD%), introduzem uma variabilidade significativa. Essas discrepâncias dificultam a comparação direta de valores absolutos entre diferentes cenários clínicos.

### **Pontos de Corte Clínicos**

Apesar do potencial prognóstico do CC FD% e da m-GCIPL, pontos de corte clínicos universais ainda não foram estabelecidos. Embora alguns estudos tenham sugerido limiares de alto risco para marcadores sistêmicos como a EPO (27,5 mIU/mL) (30), pesquisas longitudinais adicionais são obrigatórias para validar limiares de imagem específicos que possam orientar decisões clínicas rotineiras com confiabilidade. Essa necessidade é reforçada pela atual heterogeneidade técnica entre as plataformas de OCT, que impede a padronização de pontos de corte diagnósticos para métricas vasculares e neurais.

## **Forças e Limitações Gerais**

Esta revisão foi conduzida utilizando ferramentas que aumentaram significativamente o rigor metodológico da pesquisa. O protocolo foi registrado no PROSPERO e seguiu as diretrizes PRISMA. Além disso, o risco de viés nos estudos incluídos foi avaliado por meio da ferramenta QUIPS, e o sistema GRADE foi utilizado para analisar a certeza da evidência.

Apesar disso, algumas limitações nos estudos incluídos podem ter afetado os resultados desta revisão. Uma preocupação importante foi o alto risco de viés nos estudos selecionados, com 69% classificados como risco moderado a alto, principalmente devido à falta de mascaramento (*blinding*) dos avaliadores e, em alguns casos, às altas taxas de perda de acompanhamento. Adicionalmente, a heterogeneidade nos métodos de imagem, nas definições de progressão da doença, nas características das populações estudadas (com uma predominância notável de coortes asiáticas) e na duração do acompanhamento limita a generalização dos achados e a possibilidade de comparações diretas entre os estudos.

Outra limitação importante é a heterogeneidade nas definições de desfecho entre os estudos incluídos. Diferentes estudos avaliaram desfechos clínicos distintos, incluindo a progressão de etapas na escala ETDRS, o desenvolvimento de retinopatia diabética proliferativa, edema macular diabético, retinopatia diabética referenciável e desfechos compostos. Esses pontos de extremidade representam processos fisiopatológicos diferentes e não devem ser interpretados como equivalentes, o que pode influenciar a comparabilidade e a interpretação das associações prognósticas relatadas.

## **Implicações para a Prática Clínica e Pesquisas Futuras**

Considerando a baixa certeza da evidência, os biomarcadores de imagem avaliados nesta revisão, embora promissores, não são atualmente adequados para implementação rotineira na estratificação de risco da progressão da RD na prática clínica. No entanto, os achados consistentes para o CC FD% e a m-GCIPL sugerem que eles podem, em casos selecionados e como ferramentas complementares, ajudar a identificar pacientes que poderiam se beneficiar de um monitoramento mais frequente ou intensivo.

Neste contexto, a integração de biomarcadores prognósticos com estratégias terapêuticas emergentes pode contribuir para abordagens de manejo mais personalizadas na retinopatia diabética (42).

Embora estatisticamente significativos, os biomarcadores identificados (CC FD% e m-GCIPL) devem ser interpretados com cautela devido à atual baixa certeza da evidência. Além disso, esta revisão focou na progressão anatômica (escala ETDRS). Estudos futuros devem correlacionar essas alterações de imagem com desfechos centrados no paciente, como acuidade visual e sensibilidade ao contraste, para estabelecer uma utilidade clínica real.

A principal implicação desta revisão sistemática é a necessidade evidente de estudos longitudinais adicionais com períodos de acompanhamento alinhados aos padrões metodológicos, como os recomendados pelo PRISMA e GRADE, para aprimorar o desenho do estudo e a qualidade das evidências.

Estudos futuros devem priorizar amostras maiores e mais etnicamente diversas, acompanhar os pacientes por um período prolongado e, o mais importante, padronizar rigorosamente os protocolos de imagem, as definições específicas de biomarcadores e os critérios de progressão da doença. A validação de pontos de corte clinicamente úteis para o CC FD% e a m-GCIPL é essencial, pois isso permitirá melhores comparações na busca por evidências mais concretas. Por fim, ensaios clínicos randomizados são necessários para determinar se as estratégias de manejo guiadas por esses biomarcadores podem alterar o curso natural da doença e prevenir a perda de visão em pacientes com diabetes.

Em resumo, embora nossos resultados apontem para um papel prognóstico promissor para esses biomarcadores de imagem, a alta heterogeneidade e a natureza preliminar da base de evidências atual exigem uma interpretação conservadora de seu poder preditivo em ambientes clínicos rotineiros.

## **Conclusão**

Em conclusão, biomarcadores de imagem avançada, como o CC FD% e o afinamento da m-GCIPL, têm sido consistentemente associados à progressão da RD em estudos longitudinais, embora a evidência atual seja limitada por uma certeza baixa a muito baixa. Esses marcadores devem ser vistos como ferramentas de pesquisa promissoras, em vez de desfechos clínicos prontos para a rotina, até que protocolos padronizados e validações em populações diversas sejam alcançados.

## Referências

1. Yu MG, Gordin D, Fu J, Park K, Li Q, King GL. Protective factors and the pathogenesis of complications in diabetes. *Endocrine Reviews*. 2023;45(2):227–52. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnad017>.
2. Al-Namaeh M. Common causes of visual impairment in the elderly. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol J*. 2021;10(4):191–200. <https://doi.org/10.51329/mehdiophthal1424>.
3. Korkmaz HA, Dogan B, Devebacak A, Değirmenci C, Afrashi F. The relationship of serum diabetes antibodies with the development of early diabetic retinopathy findings in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2025;62(2):135–42. <https://doi.org/10.3928/01913913-20240410-01>.
4. Seo H, Park SJ, Song M. Diabetic retinopathy (DR): mechanisms, current therapies, and emerging strategies. *Cells*. 2025;14(5):376. <https://doi.org/10.3390/cells14050376>.
5. Broadbent DM, Wang A, Cheyne CP, James M, Lathe J, Stratton IM, et al. Safety and cost-effectiveness of individualised screening for diabetic retinopathy: the ISDR open-label, equivalence RCT. *Diabetologia*. 2021;64(1):56–69. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05298-9>.
6. Brown DM, Wykoff CC, Boyer D, Heier JS, Clark WL, Emanuelli A, et al. Evaluation of intravitreal aflibercept for the treatment of severe nonproliferative diabetic retinopathy: results from the PANORAMA randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmology*. 2021;139(9):946–55. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2021.2001>.
7. Jani PD, Forbes L, Choudhury A, Preisser JS, Viera AJ, Garg S. Evaluation of diabetic retinal screening and factors for ophthalmology referral in a telemedicine network. *JAMA Ophthalmology*. 2017;135(7):706–14. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.1652>.
8. Foot B, MacEwen C. Surveillance of sight loss due to delay in ophthalmic treatment or review: frequency, cause and outcome. *Eye (London, England)*. 2017;31(5):771–5. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.18>.
9. Haider S, Sadiq SN, Moore D, Price MJ, Nirantharakumar K. Prognostic prediction models for diabetic retinopathy progression: a systematic review. *Eye (London, England)*. 2019;33(5):702–13. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0305-6>.

10. Perais J, Agarwal R, Evans JR, Loveman E, Colquitt JL, Owens D, et al. Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;2(2):CD013775. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013775.pub2>.
11. Nanegrungsunk O, Patikulsila D, Sadda SR. Ophthalmic imaging in diabetic retinopathy: a review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2022;50(9):1082–96. <https://doi.org/10.1111/ceo.14151>.
12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs: an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):786–806. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(13\)38011-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(13)38011-9).
13. Tan CSH, Chew MCY, Lim LWY, Sadda SR. Advances in retinal imaging for diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2016;64(1):76–83. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.178149>.
14. Wang W, Ji Q, Ran X, Li C, Kuang H, Yu X, et al. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy: a population-based cross-sectional study in China. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2023;39(8):e3702. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3702>.
15. Ufret-Vincenty DR. Review of OCT angiography findings in diabetic retinopathy: insights and perspectives. *Ophthalmic Research & Inside*. 2021;1(3):17. <https://doi.org/10.3390/ophthalmri1030017>.
16. Tsang SH, Sharma T. Optical coherence tomography. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2025;1467:13–5. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-57717-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-031-57717-1_2).
17. Nouri H, Abtahi SH, Mazloumi M, Samadikhadem S, Arevalo JF, Ahmadi H. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a major review. *Survey of Ophthalmology*. 2024;69(4):558–74. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2024.01.002>.
18. Savastano MC, Fossataro C, Rizzo S. Wide-field optical coherence tomography angiography in florid proliferative diabetic retinopathy. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. 2024;33:101976. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2023.101976>.
19. Cui Y, Zhu Y, Lu ES, Le R, Láíns I, Katz R, et al. Widefield swept-source OCT angiography metrics associated with the development of diabetic vitreous hemorrhage:

- a prospective study. *Ophthalmology*. 2021;128(9):1312–24. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.02.016>.
20. Sauer L, Vitale AS, Modersitzki NK, Bernstein PS. Fluorescence lifetime imaging ophthalmoscopy: autofluorescence imaging and beyond. *Eye (London, England)*. 2021;35(1):93–109. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01140-6>.
  21. Kim JT, Lee DH, Joe SG, Kim JG, Yoon YH. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54(5):3378–84. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-11933>.
  22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
  23. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Annals of Internal Medicine*. 2013;158(4):280–6. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009>.
  24. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6. <https://doi.org/10.1136/bmj.39530.689583.AE>.
  25. Srinivasan S, Sivaprasad S, Rajalakshmi R, Anjana RM, Malik RA, Kulothungan V, et al. Association of OCT and OCT angiography measures with the development and worsening of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Eye (London, England)*. 2023;37(18):3781–6. <https://doi.org/10.1038/s41433-023-02450-4>.
  26. Gong X, Wang W, Xiong K, Wang L, Li W, Li Y, et al. Associations between peripapillary retinal nerve fiber layer and choroidal thickness with the development and progression of diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2022;63(2):7. <https://doi.org/10.1167/iovs.63.2.7>.
  27. Wu Y, He M, Huang W, Wang W. Associations between retinal microvascular flow, geometry, and progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes: a 2-year longitudinal study. *Acta Diabetologica*. 2024;61(2):195–204. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02181-z>.
  28. Chen Y, Zhu Z, Cheng W, Bulloch G, Chen Y, Liao H, et al. Choriocapillaris flow deficit as a biomarker for diabetic retinopathy and diabetic macular edema: 3-year

- longitudinal cohort. *American Journal of Ophthalmology*. 2023;248:76–86. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.12.008>.
29. Liang F, Tao S, Zhang Y, Liu S, Huang W, He C, et al. Correlation between length of interdigitation zone with severity and progression of diabetic retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 2025;275:135–44. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2025.02.008>.
30. Majidova SR. Evaluation of hypoxia and microcirculation factors in the progression of diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2024;65(1):35. <https://doi.org/10.1167/iovs.65.1.35>.
31. Aschauer J, Pollreisz A, Karst S, Hülsmann M, Hajdu D, Datlinger F, et al. Longitudinal analysis of microvascular perfusion and neurodegenerative changes in early type 2 diabetic retinal disease. *British Journal of Ophthalmology*. 2022;106(4):528–33. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-318029>.
32. Kim K, Kim ES, Yu SY. Longitudinal relationship between retinal diabetic neurodegeneration and progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *American Journal of Ophthalmology*. 2018;196:165–72. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.08.037>.
33. Wang W, Li L, Wang J, Chen Y, Kun X, Gong X, et al. Macular choroidal thickness and the risk of referable diabetic retinopathy in type 2 diabetes: a 2-year longitudinal study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2022;63(4):9. <https://doi.org/10.1167/iovs.63.4.9>.
34. Guo X, Chen Y, Bulloch G, Xiong K, Chen Y, Li Y, et al. Parapapillary choroidal microvasculature predicts diabetic retinopathy progression and diabetic macular edema development: a three-year prospective study. *American Journal of Ophthalmology*. 2023;245:164–73. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.09.006>.
35. Yuan M, Wang W, Kang S, Li Y, Li W, Gong X, et al. Peripapillary microvasculature predicts the incidence and development of diabetic retinopathy: an SS-OCTA study. *American Journal of Ophthalmology*. 2022;243:19–27. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.06.014>.
36. Ding X, Romano F, Garg I, Gan J, Vingopoulos F, Garcia MD, et al. Expanded field OCT angiography biomarkers for predicting clinically significant outcomes in non-proliferative diabetic retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 2025;270:216–26. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2024.10.016>.

37. Tang Z, Yang D, Nguyen TX, Zhang S, Fang D, Chan VTT, et al. Relationship of OCT-based diabetic retinal neurodegeneration to the development and progression of diabetic retinopathy: a cohort study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2025;66(2):32. <https://doi.org/10.1167/iovs.66.2.32>.

## **Artigo 2 - Desenvolvimento e validação de um fluxograma para rastreio da retinopatia diabética na atenção primária no âmbito do Programa de Saúde da Família.**

**Submetido ao periódico Medical Science**

### **Introdução**

O Diabetes Mellitus Tipo 2 é uma doença poligênica caracterizada por uma combinação de resistência à insulina e uma deficiência relativa na secreção de insulina pelas células beta pancreáticas (1). Globalmente, o Diabetes Mellitus (DM) constitui uma crise de saúde pública, marcada por uma prevalência crescente e complicações metabólicas significativas. Entre suas implicações microvasculares mais debilitantes, a Retinopatia Diabética (RD) destaca-se como a principal causa de cegueira evitável em adultos em idade produtiva em todo o mundo (2-4). A progressão da doença exibe alta variabilidade interindividual, particularmente na transição dos estágios não proliferativos (RDNP) para os proliferativos (RDP), o que dificulta o monitoramento clínico e a definição de estratégias de intervenção claras (5,6).

Uma abordagem multidisciplinar é importante no manejo sistêmico da RD, pois esta frequentemente está associada a outras complicações do diabetes, como a doença renal crônica, hipertensão arterial e eventos cardiovasculares (7,8). Apesar de sua relevância clínica, a detecção precoce ainda representa uma limitação significativa, especialmente em países de baixa e média renda (9). Nesse contexto, os desafios tornam-se particularmente evidentes no Brasil, onde o sistema de Atenção Primária à Saúde (APS), estruturado por meio da Estratégia Saúde da Família (ESF), constitui a principal porta de entrada para o sistema de saúde (10-11). No entanto, a identificação sistemática de indivíduos de alto risco permanece limitada pelo acesso restrito a equipamentos oftalmológicos especializados e profissionais treinados (6).

A incorporação de tecnologias portáteis, como a retinografia portátil, na APS configura uma estratégia promissora para preencher essa lacuna diagnóstica (9). Ao permitir que profissionais não especialistas realizem o rastreamento no nível comunitário, inclusive durante visitas domiciliares, essas ferramentas expandem o acesso, favorecem o encaminhamento precoce e contribuem para reduzir o impacto funcional da perda visual (12,13). Assim, a adoção de fluxogramas clínicos padronizados é essencial para garantir a consistência do rastreamento e a continuidade do cuidado ao longo do tempo (14,15).

Este estudo tem como objetivo desenvolver e validar um fluxograma clínico para o rastreamento sistemático da retinopatia diabética no contexto da APS, utilizando retinografia portátil com base nas diretrizes nacionais e internacionais atuais.

## **Métodos**

### **Aspectos Éticos e Aprovação**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA) sob o número de protocolo 6.947.931. A pesquisa aderiu a todas as diretrizes éticas para pesquisas envolvendo seres humanos, e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### **Desenho do Estudo**

O presente trabalho caracteriza-se como um estudo de desenvolvimento e validação de tecnologia assistiva, focado na implementação de um fluxograma de rastreamento para Retinopatia Diabética (RD) no nível da Atenção Primária à Saúde. Os participantes foram selecionados no contexto da ESF no município de Anápolis, Goiás, Brasil.

#### **Protocolo de Atendimento ao Paciente**

O fluxo de atendimento ao paciente seguiu o modelo proposto, iniciando-se com a recepção na Unidade Básica de Saúde da Família (UBSF) ou por meio de visitas domiciliares. Após a recepção, os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica para confirmar o diagnóstico de DM (Figura 1). O fluxograma estabeleceu o processo passo a passo, desde o rastreamento clínico até a decisão de encaminhamento ou monitoramento.

### **Critérios Diagnósticos para DM**

A confirmação diagnóstica foi baseada em critérios laboratoriais padronizados, incluindo glicemia de jejum ( $>100$  mg/dL para pré-diabetes e  $>126$  mg/dL para diabetes tipo 2), glicemia casual ( $>200$  mg/dL) ou hemoglobina glicada (HbA1c  $>6,5\%$ ).

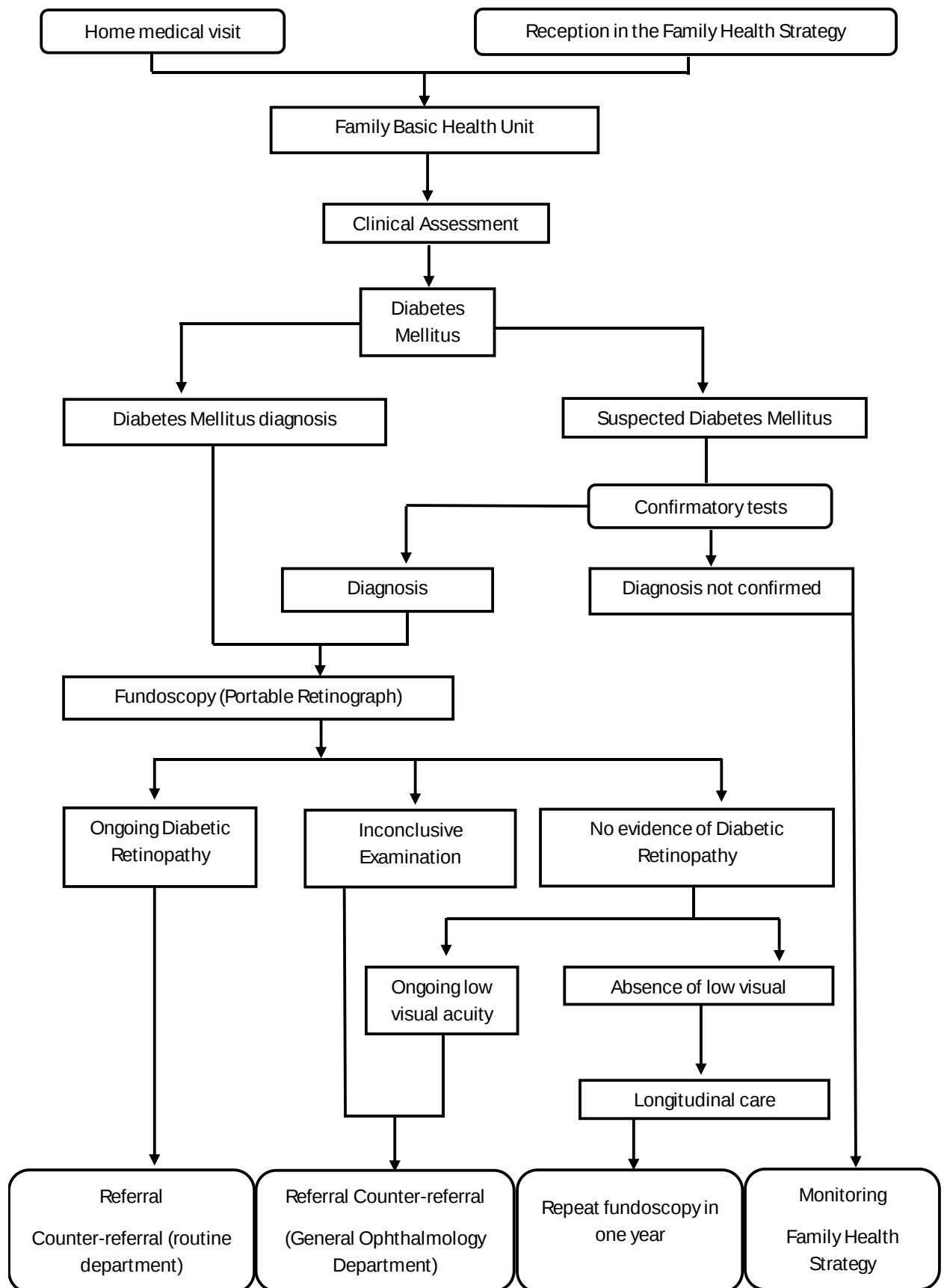


Figure 1 - Flowchart utilizado para triagem dos pacientes.

## **Rastreamento da Retinopatia Diabética**

O exame primário consistiu na fundoscopia realizada com um retinógrafo portátil. Para este rastreamento sistemático, foi utilizado o Retinógrafo Portátil Eyer (Phelcom Technologies, São Carlos, SP, Brasil), que é uma plataforma de imagem ocular de alta resolução, portátil, que opera sem a necessidade de midríase. O dispositivo captura fotografias coloridas do fundo da retina com um campo de visão de 55°, permitindo a visualização de alta qualidade das áreas periféricas da retina, e gera instantaneamente uma imagem *red-free* após a captura colorida.

O fluxo de trabalho do rastreamento e o suporte diagnóstico foram aprimorados pela integração com o EyerMaps, um recurso nativo de Inteligência Artificial (IA). O algoritmo EyerMaps analisa as imagens capturadas em tempo real (em poucos segundos) e gera automaticamente um mapa de calor que destaca potenciais anormalidades retinianas. Esta ferramenta auxilia ativamente na identificação de condições como Glaucoma, Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) e Retinopatia Diabética, otimizando as vias de encaminhamento e a eficiência clínica no ambiente da Atenção Primária à Saúde. Além disso, o equipamento opera de forma integrada com uma plataforma baseada em nuvem (EyerCloud), permitindo a sincronização automática e o gerenciamento remoto de exames e laudos médicos.

## **Análise e Classificação de Imagens**

As imagens foram analisadas quanto à presença de sinais clínicos, tais como microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, alterações venosas e neovascularização. A gravidade da RD foi classificada como: sem retinopatia aparente, RD não proliferativa (RDNP) leve, moderada ou grave, e RD proliferativa (RDP).

## **Desfechos e Encaminhamento**

Com base nos achados da retinografia, os pacientes foram triados para diferentes níveis de cuidado:

- **RD em atividade:** Encaminhamento direto ao departamento de retina (oftalmologia especializada).
- **Ausência de achados de RD:** Manutenção do cuidado longitudinal do diabetes na unidade de atenção primária à saúde, com recomendação de repetir o exame em 1 ano.
- **Baixa Acuidade Visual (BAV) ou Outras Patologias:** Encaminhamento para oftalmologia geral para investigar catarata, glaucoma ou neuropatias.

## Resultados

A aplicação do fluxograma de rastreamento sistemático na Atenção Primária à Saúde permitiu a avaliação clínica e a estratificação de 40 pacientes diagnosticados com Diabetes Mellitus, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Perfil sociodemográfico, clínico e oftalmológico dos pacientes (n=40)

| Características                     | N ou média | % do Desvio Padrão (DP) |
|-------------------------------------|------------|-------------------------|
| <b>Gênero</b>                       |            |                         |
| Homem                               | 23         | 57.5%                   |
| Mulher                              | 17         | 42.5%                   |
| Age (Years)                         | 59,8       | ± 9.8                   |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )            | 27,5       | ± 4.0                   |
| <b>Comorbidades reportadas*</b>     |            |                         |
| Hipertensão (HTN)                   | 28         | 70%                     |
| Dislipidemia                        | 4          | 10%                     |
| Doença Renal Crônica                | 2          | 5%                      |
| Outros (Glaucoma, Câncer, etc.)     | 8          | 20%                     |
| <b>Classificação da Retinopatia</b> |            |                         |
| Sem Retinopatia Diabética           | 24         | 60%                     |
| RDNP Leve                           | 2          | 5%                      |
| RDNP Moderada                       | 4          | 10%                     |
| RDNP Severa                         | 4          | 10%                     |
| RDP (Proliferativa)                 | 6          | 15%                     |

*\*Patients may present more than one comorbidity. BMI: Body Mass Index; NPDR: Non-Proliferative Diabetic Retinopathy; PDR: Proliferative Diabetic Retinopathy.*

A amostra exibiu uma distribuição predominante de homens, compreendendo 23 indivíduos do sexo masculino (57,5%) e 17 do sexo feminino (42,5%). A média de idade do grupo foi de 59,8 anos (DP 9,8), com uma amplitude variando de 39 a 79 anos.

Em relação às comorbidades autorreferidas, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) permaneceu como a condição mais prevalente, afetando 70,0% da amostra (n=28), seguida pela Dislipidemia, presente em 10,0% dos indivíduos (n=4). Outras patologias, como a Doença Renal Crônica (DRC), foram identificadas em 5,0% dos casos (n=2), enquanto outras condições (Glaucoma, Enfisema, Arritmia e histórico de câncer) totalizaram 20,0% (n=8).

Quanto ao diagnóstico oftalmológico obtido através do protocolo, a maioria da amostra, 60,0% (n=24), não apresentou evidências de Retinopatia Diabética (RD) ativa ou maculopatia diabética no momento do exame. Entre os pacientes que manifestaram a patologia, 25,0% (n=10) foram classificados com Retinopatia Diabética Não Proliferativa (RDNP) em diferentes níveis de gravidade: dois casos de RDNP Leve (5,0%), quatro casos de RDNP Moderada (10,0%) e quatro casos de RDNP Grave (10,0%). Adicionalmente, 15,0% dos pacientes (n=6) apresentaram o estágio mais avançado da doença, a Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP), caracterizada pela presença de neovascularização e alto risco de perda visual irreversível. Esses achados reforçam a capacidade do fluxograma proposto em identificar precocemente as alterações retinianas e classificar o risco clínico dentro da rede de atenção primária, mesmo com um volume aumentado de pacientes rastreados.

## **Discussão**

### **Prevalência e o Papel da Atenção Primária**

A prevalência de Retinopatia Diabética (RD) identificada neste estudo foi de 40%, um número preocupante que destaca as diferenças na vigilância epidemiológica global da doença. A prevalência mundial de RD entre pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) é estimada em cerca de 27%, com variações regionais significativas: enquanto na Coreia do Sul as taxas giram em torno de 15,8%, em Taiwan os valores são drasticamente menores (3,75% a 3,95%) (16). Ao comparar a taxa de 40% desta pesquisa com esses indicadores internacionais, torna-se evidente que a amostra analisada apresenta uma carga de doença significativamente superior à média global e aos países asiáticos com maiores índices de desenvolvimento.

Essa discrepância torna-se mais evidente quando comparada ao cenário europeu recente. Uma coorte que avaliou uma unidade de saúde familiar no norte de Portugal encontrou uma prevalência de apenas 15,6% (17). A diferença entre a taxa de 40% observada em nosso estudo e os 15,6% do estudo português sugere que a população assistida na Atenção Primária deste estudo pode estar chegando para o rastreamento com um tempo de doença mais avançado ou com controle glicêmico menos rigoroso, fatores que podem aumentar a detecção de alterações retinianas no primeiro exame.

A possibilidade de reverter esse cenário através de equipamentos mais tecnológicos é reforçada por alguns estudos. Ao testar uma câmera retiniana portátil em Vanuatu, uma região marcada pela alta prevalência de diabetes e escassez de oftalmologistas, os autores demonstraram que dispositivos "all-in-one" parecem ser ferramentas eficazes para o rastreamento em áreas remotas ou com recursos limitados (18). Esse achado reforça a escolha metodológica deste estudo, confirmando que a retinografia portátil na Atenção Primária é uma estratégia promissora para enfrentar a lacuna existente no sistema especializado.

Por outro lado, em países de baixa e média renda, o desafio é tanto tecnológico quanto estrutural. A ausência de protocolos de rastreamento sistemático é o principal obstáculo para o controle da cegueira evitável no Sul da Ásia, realidade semelhante aos desafios enfrentados no Brasil (19). O sucesso do rastreamento depende, portanto, não apenas do equipamento, mas também da capacidade do paciente de acessar o sistema de saúde. Nesse sentido, foi demonstrado que o baixo letramento em saúde está associado a uma prevalência significativamente maior de RD (32,8% vs. 16,5%), demonstrando que o fluxograma proposto neste estudo cumpre um papel social essencial, pois visa institucionalizar o rastreamento na unidade de atenção primária, reduzindo a dependência da proatividade do paciente e mitigando obstáculos cognitivos e sociais no cuidado visual (20).

### **O Impacto das Comorbidades e Fatores Sistêmicos**

A quantificação das comorbidades na amostra revelou um perfil clínico de alta complexidade, com a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) presente em 70,0% dos pacientes. Essa forte associação entre DM e HAS é um dos principais fatores para o agravamento do dano microvascular. Níveis elevados de pressão arterial sistólica são fortes indicadores para a presença de Retinopatia Diabética em pacientes com diabetes tipo 2 (21). Reforçando essa evidência, um estudo de randomização mendeliana confirmou, em nível genético, que a hipertensão é um fator de risco causal para a RD ( $p=0,006$ ;  $OR=1,080$ ). Notavelmente, a relação é bidirecional, indicando que a presença da própria RD também atua como um fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão ( $p=1,27 \times 10^{-10}$ ).

Além disso, quando a interferência de outros fatores, como a pressão intraocular (PIO), é eliminada em análises multivariadas, a hipertensão permanece como um risco independente, apresentando pontuações de risco ainda mais altas para a progressão da patologia ocular (22). Na presente amostra, a prevalência de hipertensão correlacionou-se visualmente com os casos mais graves, conforme observado nos pacientes com Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP) e Retinopatia Não Proliferativa Grave que possuíam esse diagnóstico concomitante.

Além da HAS, o uso de insulinoterapia emergiu como um marcador relevante de gravidade. Pacientes em uso de insulina apresentaram um risco 3,63 vezes maior de desenvolver RD em comparação com aqueles em uso apenas de hipoglicemiantes orais (21). Esse padrão foi observado em nossa série de casos, onde a maioria dos pacientes com lesões avançadas já utilizava insulina regularmente. Essa correlação sugere que o uso de insulina pode atuar como um indicador indireto de maior tempo de exposição à hiperglicemia e disfunção pancreática.

Adicionalmente, evidências recentes indicam que a insuficiência de insulina endógena é, por si só, um fator de risco independente para a RD. A retina expressa receptores de insulina em várias camadas neurais e vasculares, onde o hormônio exerce uma função neuroprotetora essencial. Assim, a transição para a insulinoterapia no DM2 sinaliza uma falta de proteção biológica local, o que explicaria por que a deficiência das células beta está associada a lesões mais graves, independentemente do controle da HbA1c (23).

Essa vulnerabilidade neural é apoiada por evidências longitudinais recentes, que identificaram o afinamento da camada plexiforme interna de células ganglionares maculares (m-GCIPL) como um biomarcador preditivo independente para a progressão da retinopatia (24). A detecção precoce dessa neurodegeneração através de imagem avançada reforça o fato de que o dano estrutural pode ocorrer de forma progressiva e em paralelo ao declínio vascular, particularmente em pacientes com maior tempo de exposição à doença (24).

A presença de outras complicações, como a Doença Renal Crônica (DRC), observada em 5% da amostra, também reforça a natureza multissistêmica da doença. O manejo do paciente diabético na Atenção Primária deve ser holístico, visto que a progressão da nefropatia e da retinopatia frequentemente ocorre em paralelo devido a mecanismos fisiopatológicos comuns de inflamação e estresse oxidativo (17).

Outro ponto importante é a relação entre a Retinopatia Diabética (RD) e a Nefropatia Diabética (ND), que se caracteriza por um paralelismo intrínseco em sua patogênese, refletindo o fato de que ambos os órgãos, o olho e o rim, compartilham semelhanças estruturais e moleculares significativas (25). O glomérulo renal e a coroide ocular possuem redes vasculares e barreiras de filtração análogas, cujas vias de desenvolvimento e funcionais do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) são bastante semelhantes (26,27).

No contexto do diabetes, o estresse oxidativo causado pela hiperglicemia atua como um mediador central que danifica ambos os sistemas microvasculares simultaneamente, ativando vias patogênicas comuns, como a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), a via do poliol e a ativação da proteína quinase C (PKC) (28,30).

Essa conexão clínica permite que a presença e a gravidade de uma condição sirvam como indicadores diagnósticos para a outra. Por exemplo, a detecção de RD através de exames de fundo de olho é frequentemente utilizada como uma ferramenta não invasiva para prever o desenvolvimento de lesões renais, enquanto a presença de microalbuminúria ou alterações na Taxa de Filtração Glomerular (TFG) são preditores independentes de dano retinal (31). Embora existam casos de não paralelismo, onde um paciente apresenta apenas uma das complicações devido a fatores genéticos específicos ou diferenças na vulnerabilidade tecidual, a sobreposição de fatores de risco como hipertensão, obesidade e tempo de diabetes reforça a necessidade de um manejo terapêutico holístico (25). Assim, medicamentos que protegem a microvasculatura, como os inibidores do sistema SRAA e antioxidantes, demonstram benefícios terapêuticos integrados para a preservação tanto da função renal quanto da visão (27).

O fluxograma proposto neste estudo, portanto, apresenta-se como uma ferramenta crítica de vigilância não apenas para a saúde ocular, mas como um sinal de alerta para o controle rigoroso da pressão arterial e da função renal. A identificação de casos graves em pacientes com sobrepeso, evidenciada pelos índices de IMC elevados em pacientes com RDNP grave e RDP, corrobora a necessidade de intervenções no estilo de vida como parte do protocolo de rastreamento (31). A literatura reforça que a obesidade contribui para um estado pró-inflamatório que acelera a tortuosidade vascular e a formação de neovasos, características que foram sistematicamente detectadas através do uso do retinógrafo portátil em nossa unidade de atenção primária à saúde (32,33).

## **Limitações**

A principal limitação deste estudo reside no pequeno número de pacientes submetidos ao rastreamento. Embora o estudo tenha demonstrado a aplicação do protocolo em um cenário de mundo real, o tamanho reduzido da amostra impossibilita a generalização dos achados epidemiológicos e a realização de análises estatísticas mais robustas. Além disso, as informações relacionadas às comorbidades foram coletadas com os pacientes no momento do exame. Esse autorrelato introduz uma alta possibilidade de viés de memória ou omissão de dados clínicos relevantes que não estivessem presentes nos prontuários médicos no momento da triagem.

Adicionalmente, por se tratar de um estudo transversal descritivo focado na aplicação e validação de um fluxograma diagnóstico, não foi possível estabelecer uma relação causal entre o tempo de diagnóstico do Diabetes Mellitus e a progressão para os estágios proliferativos da retinopatia diabética.

## **Significância Clínica e Implicações**

A implementação de um protocolo de rastreamento estruturado utilizando retinografia portátil dentro da APS gera resultados estratégicos para a sustentabilidade do sistema público de saúde. Ao estabelecer pontos de detecção no nível primário, esta metodologia permite uma estratificação de risco precoce, essencial para o gerenciamento de listas de espera e para a priorização de casos com alto potencial de perda de visão, como a RDP. Clinicamente, a integração de ferramentas de suporte à decisão baseadas em praticidade e Inteligência Artificial proporciona aos médicos de família capacidades imediatas de triagem, reduzindo o intervalo entre o diagnóstico e a intervenção especializada. Além disso, a associação observada entre a gravidade das lesões oculares e o uso de insulina, bem como a prevalência de hipertensão e insuficiência renal, ressalta a necessidade de uma abordagem integrada e multidisciplinar, onde os achados retinianos servem como marcador sistêmico da doença.

## **Conclusão**

Este estudo validou a aplicabilidade de um fluxograma de rastreamento para Retinopatia Diabética utilizando tecnologia de imagem portátil, demonstrando ser uma estratégia viável para expandir o acesso ao diagnóstico no contexto da Estratégia Saúde da Família. O uso de dispositivos de baixo custo e fácil manuseio provou ser eficaz na identificação de alterações retinianas, mesmo em cenários com recursos limitados ou durante visitas domiciliares.

A prevalência de 40% identificada nesta amostra reforça a importância de políticas públicas focadas na vigilância ocular sistemática dentro da APS. No entanto, devido à natureza transversal e ao tamanho limitado da amostra deste estudo, os achados epidemiológicos devem ser interpretados com cautela. Pesquisas futuras devem focar em estudos longitudinais com coortes ampliadas para avaliar o impacto deste fluxograma na redução real das taxas de cegueira evitável, bem como em análises de custo-efetividade sobre a integração em larga escala dessas tecnologias digitais no sistema de saúde, considerando as adaptações estruturais necessárias nos diferentes sistemas nacionais de saúde.

## Referências

1. Tegegne BA, Adugna A, Yenet A, Yihunie Belay W, Yibeltal Y, Dagne A, Hibstu Teffera Z, Amare GA, Abebaw D, Tewabe H, Abebe RB, Zeleke TK. A critical review on diabetes mellitus type 1 and type 2 management approaches: from lifestyle modification to current and novel targets and therapeutic agents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Oct 18;15:1440456. doi: 10.3389/fendo.2024.1440456. PMID: 39493778; PMCID: PMC11527681.
2. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, et al. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Prim* 2016; 2: 16012.
3. Ciorba AL, Saber S, Abdelhamid AM, Keshk N, Elnaghy F, Elmorsy EA, Abu-Khudir R, Hamad RS, Abdel-Reheim MA, Farrag AA, El-Kott AF, Negm S, Morsy K, AlShehri MA, Gaafar A, Cavalu S. Diabetic retinopathy in focus: Update on treatment advances, pharmaceutical approaches, and new technologies. *Eur J Pharm Sci*. 2025 Nov 1;214:107307. doi: 10.1016/j.ejps.2025.107307. Epub 2025 Oct 1. PMID: 41043598.
4. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors

- of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556-64. doi: 10.2337/dc11-1909. Epub 2012 Feb 1. PMID: 22301125; PMCID: PMC3322721.
5. Nakayama LF, Gonçalves MB, Ferraz DA, Santos HNV, Malerbi FK, Morales PH, Maia M, Regatier CVS, Belfort R Jr. The Challenge of Diabetic Retinopathy Standardization in an Ophthalmological Dataset. *J Diabetes Sci Technol*. 2021 Nov;15(6):1410-1411. doi: 10.1177/19322968211029943. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34259085; PMCID: PMC8655300.
  6. Chong DD, Das N, Singh RP. Diabetic retinopathy: Screening, prevention, and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2024 Aug 1;91(8):503-510. doi: 10.3949/ccjm.91a.24028. PMID: 39089852.
  7. Goldney J, Sargeant JA, Davies MJ. Incretins and microvascular complications of diabetes: neuropathy, nephropathy, retinopathy and microangiopathy. *Diabetologia*. 2023 Oct;66(10):1832-1845. doi: 10.1007/s00125-023-05988-3. Epub 2023 Aug 19. PMID: 37597048; PMCID: PMC10474214.
  8. Yang J, Liu Z. Mechanistic Pathogenesis of Endothelial Dysfunction in Diabetic Nephropathy and Retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 May 25;13:816400. doi: 10.3389/fendo.2022.816400. PMID: 35692405; PMCID: PMC9174994.
  9. Curran K, Piyasena P, Congdon N, Duke L, Malanda B, Peto T. Inclusion of diabetic retinopathy screening strategies in national-level diabetes care planning in low- and middle-income countries: a scoping review. *Health Res Policy Syst*. 2023 Jan 2;21(1):2. doi: 10.1186/s12961-022-00940-0. PMID: 36593508; PMCID: PMC9808973.
  10. Macinko J, Harris MJ. Brazil's family health strategy--delivering community-based primary care in a universal health system. *N Engl J Med*. 2015 Jun 4;372(23):2177-81. doi: 10.1056/NEJMp1501140. PMID: 26039598.
  11. Giovanella L, Bousquat A, Schenkman S, Almeida PF, Sardinha LMV, Vieira MLFP. The Family Health Strategy coverage in Brazil: what reveal the 2013 and 2019 National Health Surveys. *Cien Saude Colet*. 2021 Jun 14;26(suppl 1):2543-2556. Portuguese, English. doi: 10.1590/1413-81232021266.1.43952020. PMID: 34133633.
  12. Constable IJ, Yogesan K, Eikelboom R, Barry C, Cuypers M. Fred Hollows lecture: digital screening for eye disease. *Clin Exp Ophthalmol*. 2000 Jun;28(3):129-32. doi: 10.1046/j.1442-9071.2000.00309.x. PMID: 10981779.
  13. Huang X, Wang H, She C, Feng J, Liu X, Hu X, Chen L, Tao Y. Artificial intelligence promotes the diagnosis and screening of diabetic retinopathy. *Front Endocrinol*

- (Lausanne). 2022 Sep 29;13:946915. doi: 10.3389/fendo.2022.946915. PMID: 36246896; PMCID: PMC9559815.
14. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S158-S178. doi: 10.2337/dc24-S009. Erratum in: *Diabetes Care*. 2024 Jul 1;47(7):1238. doi: 10.2337/dc24-er07a. PMID: 38078590; PMCID: PMC10725810.
  15. Invernizzi A, Chhablani J, Viola F, Gabrielle PH, Zarranz-Ventura J, Staurengi G. Diabetic retinopathy in the pediatric population: Pathophysiology, screening, current and future treatments. *Pharmacol Res*. 2023 Feb;188:106670. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106670. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36681366.
  16. Lin KY, Hsih WH, Lin YB, Wen CY, Chang TJ. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig*. 2021 Aug;12(8):1322-1325. doi: 10.1111/jdi.13480. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33316144; PMCID: PMC8354492.
  17. Moreira Martins P, Leite S, Teixeira S, Castro Cabanas J, Silva L, Sousa-Neves F. The Prevalence of Diabetic Retinopathy in the 21st Century: New Insights From a Portuguese Center. *Cureus*. 2025 Jun 7;17(6):e85501. doi: 10.7759/cureus.85501. PMID: 40625489; PMCID: PMC12231078.
  18. Caceres J, Zhang Y, Boe L, Zhou Y, Besirli C, Paulus YM, Rosenthal JM. Diabetic Retinopathy Screening Using a Portable Retinal Camera in Vanuatu. *Clin Ophthalmol*. 2023 Oct 4;17:2919-2927. doi: 10.2147/OPTH.S410425. PMID: 37814638; PMCID: PMC10560479.
  19. Das T, Islam K, Dorji P, Narayanan R, Rani PK, Takkar B, Thapa R, Moin M, Piyasena PN, Sivaprasad S. Health transition and eye care policy planning for people with diabetic retinopathy in south Asia. *Lancet Reg Health Southeast Asia*. 2024 Jun 11;27:100435. doi: 10.1016/j.lansea.2024.100435. PMID: 38966677; PMCID: PMC11222815.
  20. Breder JC, Breder I, Barreto J, Fernandes V, Zanchetta F, Oliveira BA, Chaves F, Sposito A, Lima MHM. Health literacy and diabetic retinopathy. *Braz J Med Biol Res*. 2024 Jan 22;57:e13066. doi: 10.1590/1414-431X2023e13066. PMID: 38265342; PMCID: PMC10802231.
  21. Dos Reis MA, Alessi J, Schneiders J, Maraschin CK, Molino GOG, Correa BG, Lavinsky D, Teló GH, Schaan BD. Clinical features most frequently present in

- patients with concomitant diabetic kidney disease and diabetic retinopathy. *Arch Endocrinol Metab.* 2024 Jul 1;68:e230377. doi: 10.20945/2359-4292-2023-0377. PMID: 39420899; PMCID: PMC11221839.
22. Wang XF, Zhang XW, Liu YJ, Zheng XY, Su MR, Sun XH, Jiang F, Liu ZN. The causal effect of hypertension, intraocular pressure, and diabetic retinopathy: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Feb 6;15:1304512. doi: 10.3389/fendo.2024.1304512. PMID: 38379860; PMCID: PMC10877050.
  23. Ipp E. Diabetic Retinopathy and Insulin Insufficiency: Beta Cell Replacement as a Strategy to Prevent Blindness. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Nov 29;12:734360. doi: 10.3389/fendo.2021.734360. PMID: 34912295; PMCID: PMC8667804.
  24. Oliveira, S.A., Afonso, J.P.R., Oliveira, R.F. *et al.* Prognostic value of advanced imaging biomarkers for the progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *Diabetol Metab Syndr* (2026). <https://doi.org/10.1186/s13098-026-02159-3>
  25. Tang S, An X, Sun W, Zhang Y, Yang C, Kang X, Sun Y, Jiang L, Zhao X, Gao Q, Ji H, Lian F. Parallelism and non-parallelism in diabetic nephropathy and diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Feb 14;15:1336123. doi: 10.3389/fendo.2024.1336123. PMID: 38419958; PMCID: PMC10899692.
  26. Fursova A, Derbeneva AS, Vasilyeva MA, Tarasov MS, Nikulich IF, Galkina EV. Development, clinical manifestations and diagnosis of retinal changes in chronic kidney disease. *Vestnik oftal'mologii* (2021) 137(1):107. doi: 10.17116/oftalma2021137011107
  27. Lovshin JA, Lytvyn Y, Lovblom LE, Katz A, Boulet G, Bjornstad P, et al. Retinopathy and RAAS activation: results from the canadian study of longevity in type 1 diabetes. *Diabetes Care* (2019) 42(2):273–80. doi: 10.2337/dc18-1809
  28. Garg SS, Gupta J. Polyol pathway and redox balance in diabetes. *Pharmacol Res* (2022) 182:106326. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106326
  29. Wu X-Q, Zhang D-D, Wang Y-N, Tan YQ, Yu XY, Zhao YY. AGE/RAGE in diabetic kidney disease and ageing kidney. *Free Radical Biol Med* (2021) 171:260–71. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.025
  30. Gopalakrishna R, Jaken S. Protein kinase C signaling and oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2000 May 1;28(9):1349-61. doi: 10.1016/s0891-5849(00)00221-5. PMID: 10924854.

31. Zhang J, Wang Y, Li L, Zhang R, Guo R, Li H, Han Q, Teng G, Liu F. Diabetic retinopathy may predict the renal outcomes of patients with diabetic nephropathy. *Ren Fail.* 2018 Nov;40(1):243-251. doi: 10.1080/0886022X.2018.1456453. PMID: 29633887; PMCID: PMC6014304.
32. Dhana K, Nano J, Ligthart S, Peeters A, Hofman A, Nusselder W, et al. Obesity and life expectancy with and without diabetes in adults aged 55 years and older in the Netherlands: A prospective cohort study. *N.J Wareham PloS Med* (2016) 13(7): e1002086. doi: 10.1371/journal.pmed.1002086
33. Zhu W, Wu Y, Meng Y-F, Xing Q, Tao JJ, Lu J. Association of obesity and risk of diabetic retinopathy in diabetes patients: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine* (2018) 97(32):e11807. doi: 10.1097/MD.00000000000011807

## 5 Conclusão

O presente trabalho investigou estratégias inovadoras para o enfrentamento da retinopatia diabética (RD), integrando a identificação de biomarcadores de imagem de alta precisão à validação de modelos tecnológicos de rastreamento na Atenção Primária à Saúde (APS). A pesquisa demonstrou que a RD deve ser compreendida como uma doença neurovascular complexa, onde a neurodegeneração retinal e as alterações hemodinâmicas subclínicas podem preceder as lesões vasculares visíveis ao exame clínico tradicional. Os resultados da revisão sistemática, mostrou que o déficit de fluxo da coriocapilar (CC FD%) e o afinamento da camada de células ganglionares e plexiforme interna (m-GCIPL) são os preditores mais consistentes e promissores da progressão da doença.

Em relação ao ambiente prático, a validação de um fluxograma clínico utilizando retinografia portátil no Programa de Saúde da Família comprovou ser uma estratégia viável e eficaz para descentralizar o cuidado. O uso dessas tecnologias permitiu uma sensibilidade de 84,48% na detecção de alterações, facilitando a identificação precoce em comunidades vulneráveis e otimizando os encaminhamentos para o nível especializado do SUS. A prevalência de 40% de RD identificada na amostra reforça a urgência de institucionalizar o rastreamento sistemático na APS para mitigar obstáculos sociais e prevenir a cegueira evitável. Conclui-se que a inovação tecnológica portátil oferece uma solução sustentável para reduzir a deficiência visual no Brasil, priorizando a detecção precoce e o manejo adequado das comorbidades sistêmicas.

## 6 Referências da tese

1. International Diabetes Federation. Diabetes: facts and figures show global impact for individuals, families and countries [Internet]. Brussels: IDF; 2026 [citado 6 maio 2026]. Disponível em: <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>.
2. Genitsaridi I, Salpea P, Salim A, Sajjadi SF, Tomic D, James S, et al. 11th edition of the IDF Diabetes Atlas: global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2026;14(2):149-56.
3. Guo C, Sodhi A. Molecular stress and neurovascular injury in the diabetic retina. *J Clin Invest*. 2026;136(5):e200945.
4. Zhou J, Chen B. Retinal Cell Damage in Diabetic Retinopathy. *Cells*. 2023;12(9):1342.
5. Ji L, Tian H, Webster KA, Li W. Neurovascular regulation in diabetic retinopathy and emerging therapies. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(16):5977-85.
6. Souza GF, Figueira RM, Alkmim MB, Sousa LAP, Bonisson L, Ribeiro ALP, et al. Teleophthalmology Screening for Diabetic Retinopathy in Brazil: Applicability and Economic Assessment. *Telemed J E Health*. 2020;26(3):341-6.
7. Ipp E, Liljenquist D, Bode B, Shah VN, Silverstein S, Regillo CD, et al. Pivotal Evaluation of an Artificial Intelligence System for Autonomous Detection of Referrable and Vision-Threatening Diabetic Retinopathy. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2134254.
8. Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, Campbell JP, Lee AY, Raman R, et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(2):167-75.
9. International Diabetes Federation. Diabetes around the world - 2024 [Internet]. Brussels: IDF; 2026 [citado 8 maio 2026]. Disponível em: [https://international-diabetes-federation.s3.eu-west-1.amazonaws.com/media/uploads/sites/3/2025/04/IDF Atlas 11th Edition 2025 Global-Factsheet.pdf](https://international-diabetes-federation.s3.eu-west-1.amazonaws.com/media/uploads/sites/3/2025/04/IDF%20Atlas%2011th%20Edition%202025%20Global-Factsheet.pdf).
10. Ghatan S, van Rooij J, van Hoek M, Boer CG, Felix JF, Kavousi M, et al. Defining type 2 diabetes polygenic risk scores through colocalization and network-based clustering of metabolic trait genetic associations. *Genome Med*. 2024;16(1):10.
11. Huerta-Chagoya A, Kim J, Mandla R, Lu Y, Suzuki K, Petty LE, et al. Multi-ancestry polygenic risk scores for the prediction of type 2 diabetes and

- complications in diverse ancestries. *Lancet Diabetes Endocrinol*. No prelo 2026.
12. Dionysopoulou S, Thermos K. Role of NADPH Oxidases as Novel Therapeutic Targets for the Impaired Neurovascular Unit in the Early Stage of Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2026;27(4):1879.
  13. Mimura T, Noma H. Oxidative Stress in Diabetic Retinopathy: A Comprehensive Review of Mechanisms, Biomarkers, and Therapeutic Perspectives. *Antioxidants (Basel)*. 2025;14(10):1204.
  14. Liu DD, Zhang CY, Zhang JT, Gu LM, Xu GT, Zhang JF. Epigenetic modifications and metabolic memory in diabetic retinopathy: beyond the surface. *Neural Regen Res*. 2023;18(7):1441-9.
  15. Hussain A, Ashique S, Afzal O, Altamimi MA, Malik A, Kumar S, et al. A correlation between oxidative stress and diabetic retinopathy: An updated review. *Exp Eye Res*. 2023;236:109650.
  16. Sahajpal NS, Goel RK, Chaubey A, Aurora R, Jain SK. Pathological Perturbations in Diabetic Retinopathy: Hyperglycemia, AGEs, Oxidative Stress and Inflammatory Pathways. *Curr Protein Pept Sci*. 2019;20(1):92-110.
  17. Seo H, Park SJ, Song M. Diabetic Retinopathy (DR): Mechanisms, Current Therapies, and Emerging Strategies. *Cells*. 2025;14(5):376.
  18. National Institute for Health and Care Excellence. NG242 Diabetic retinopathy: visual summary [Internet]. London: NICE; 2024 [citado 8 maio 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng242>.
  19. Yang Z, Tan TE, Shao Y, Wong TY, Li X. Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1079217.
  20. Yang Q, Teo KYC, Hong Y, Tan B, Tan R, Schmetterer L, et al. Using OCT Angiography to Predict Diabetic Retinopathy Progression and Vision Decline in a Multiethnic Cohort. *Ophthalmol Sci*. 2026;6(5):101111.
  21. Adhi M, Duker JS. Optical coherence tomography--current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(3):213-21.
  22. Enaholo ES, Musa MJ, Zeppieri M. Optical Coherence Tomography [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [citado 8 maio 2026]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK607261/>.
  23. Dai Y, Zheng D, Zhao J, Wang K, Fu B, Xu Z, et al. Macular Neural and Microvascular Alterations in Type 2 Diabetes Without Retinopathy: A SS-OCT Study. *Am J Ophthalmol*. 2024;262:229-36.
  24. Berlin A, Matney E, Jones SG, Clark ME, Swain TA, McGwin G Jr, et al. Discernibility of the Interdigitation Zone (IZ), a Potential Optical Coherence

- Tomography (OCT) Biomarker for Visual Dysfunction in Aging. *Curr Eye Res.* 2023;48(11):1050-6.
25. Fernandes AG, Ferraz AN, Brant R, Malerbi FK. Diabetic retinopathy screening and treatment through the Brazilian National Health Insurance. *Sci Rep.* 2022;12(1):13941.
  26. Yim D, Chandra S, Sondh R, Thottarath S, Sivaprasad S. Barriers in establishing systematic diabetic retinopathy screening through telemedicine in low- and middle-income countries. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(11):2987-92.
  27. Wong TY, Sabanayagam C. Strategies to Tackle the Global Burden of Diabetic Retinopathy: From Epidemiology to Artificial Intelligence. *Ophthalmologica.* 2020;243(1):9-20.
  28. Farrah TE, Pugh D, Chapman FA, Godden E, Balmforth C, Oniscu GC, et al. Choroidal and retinal thinning in chronic kidney disease independently associate with eGFR decline and are modifiable with treatment. *Nat Commun.* 2023;14(1):7720.
  29. Yu MG, Gordin D, Fu J, Park K, Li Q, King GL. Protective factors and the pathogenesis of complications in diabetes. *Endocr Rev.* 2023;45(2):227–52.
  30. Al-Namaeh M. Common causes of visual impairment in the elderly. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol J.* 2021;10(4):191–200.
  31. Korkmaz HA, Dogan B, Devebacak A, Değirmenci C, Afrashi F. The relationship of serum diabetes antibodies with the development of early diabetic retinopathy findings in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2025;62(2):135–42.
  32. Broadbent DM, Wang A, Cheyne CP, James M, Lathe J, Stratton IM, et al. Safety and cost-effectiveness of individualised screening for diabetic retinopathy: the ISDR open-label, equivalence RCT. *Diabetologia.* 2021;64(1):56–69.
  33. Brown DM, Wykoff CC, Boyer D, Heier JS, Clark WL, Emanuelli A, et al. Evaluation of intravitreal aflibercept for the treatment of severe nonproliferative diabetic retinopathy: results from the PANORAMA randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(9):946–55.
  34. Jani PD, Forbes L, Choudhury A, Preisser JS, Viera AJ, Garg S. Evaluation of diabetic retinal screening and factors for ophthalmology referral in a telemedicine network. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(7):706–14.
  35. Foot B, MacEwen C. Surveillance of sight loss due to delay in ophthalmic treatment or review: frequency, cause and outcome. *Eye (Lond).* 2017;31(5):771–5.

36. Haider S, Sadiq SN, Moore D, Price MJ, Nirantharakumar K. Prognostic prediction models for diabetic retinopathy progression: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2019;33(5):702–13.
37. Perais J, Agarwal R, Evans JR, Loveman E, Colquitt JL, Owens D, et al. Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2(2):CD013775.
38. Nanegrungsunk O, Patikulsila D, Sadda SR. Ophthalmic imaging in diabetic retinopathy: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(9):1082–96.
39. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs: an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):786–806.
40. Tan CSH, Chew MCY, Lim LWY, Sadda SR. Advances in retinal imaging for diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol*. 2016;64(1):76–83.
41. Wang W, Ji Q, Ran X, Li C, Kuang H, Yu X, et al. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy: a population-based cross-sectional study in China. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023;39(8):e3702.
42. Ufret-Vincenty DR. Review of OCT angiography findings in diabetic retinopathy: insights and perspectives. *Ophthalmic Res Inside*. 2021;1(3):17.
43. Tsang SH, Sharma T. Optical coherence tomography. *Adv Exp Med Biol*. 2025;1467:13–5.
44. Nouri H, Abtahi SH, Mazloumi M, Samadikhadem S, Arevalo JF, Ahmadi H. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a major review. *Surv Ophthalmol*. 2024;69(4):558–74.
45. Savastano MC, Fossataro C, Rizzo S. Wide-field optical coherence tomography angiography in florid proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2024;33:101976.
46. Cui Y, Zhu Y, Lu ES, Le R, Láíns I, Katz R, et al. Widefield swept-source OCT angiography metrics associated with the development of diabetic vitreous hemorrhage: a prospective study. *Ophthalmology*. 2021;128(9):1312–24.
47. Sauer L, Vitale AS, Modersitzki NK, Bernstein PS. Fluorescence lifetime imaging ophthalmoscopy: autofluorescence imaging and beyond. *Eye (Lond)*. 2021;35(1):93–109.
48. Kim JT, Lee DH, Joe SG, Kim JG, Yoon YH. Changes in choroidal thickness in

- relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(5):3378–84.
49. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
50. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013;158(4):280–6.
51. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6.
52. Srinivasan S, Sivaprasad S, Rajalakshmi R, Anjana RM, Malik RA, Kulothungan V, et al. Association of OCT and OCT angiography measures with the development and worsening of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Eye (Lond)*. 2023;37(18):3781–6.
53. Gong X, Wang W, Xiong K, Wang L, Li W, Li Y, et al. Associations between peripapillary retinal nerve fiber layer and choroidal thickness with the development and progression of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63(2):7.
54. Wu Y, He M, Huang W, Wang W. Associations between retinal microvascular flow, geometry, and progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes: a 2-year longitudinal study. *Acta Diabetol*. 2024;61(2):195–204.
55. Chen Y, Zhu Z, Cheng W, Bulloch G, Chen Y, Liao H, et al. Choriocapillaris flow deficit as a biomarker for diabetic retinopathy and diabetic macular edema: 3-year longitudinal cohort. *Am J Ophthalmol*. 2023;248:76–86.
56. Liang F, Tao S, Zhang Y, Liu S, Huang W, He C, et al. Correlation between length of interdigitation zone with severity and progression of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2025;275:135–44.
57. Majidova SR. Evaluation of hypoxia and microcirculation factors in the progression of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024;65(1):35.
58. Aschauer J, Pollreisz A, Karst S, Hülsmann M, Hajdu D, Datlinger F, et al. Longitudinal analysis of microvascular perfusion and neurodegenerative changes in early type 2 diabetic retinal disease. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(4):528–33.
59. Kim K, Kim ES, Yu SY. Longitudinal relationship between retinal diabetic neurodegeneration and progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Am J Ophthalmol*. 2018;196:165–72.
60. Wang W, Li L, Wang J, Chen Y, Kun X, Gong X, et al. Macular choroidal

- thickness and the risk of referable diabetic retinopathy in type 2 diabetes: a 2-year longitudinal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63(4):9.
61. Guo X, Chen Y, Bulloch G, Xiong K, Chen Y, Li Y, et al. Parapapillary choroidal microvasculature predicts diabetic retinopathy progression and diabetic macular edema development: a three-year prospective study. *Am J Ophthalmol*. 2023;245:164–73.
62. Yuan M, Wang W, Kang S, Li Y, Li W, Gong X, et al. Peripapillary microvasculature predicts the incidence and development of diabetic retinopathy: an SS-OCTA study. *Am J Ophthalmol*. 2022;243:19–27.
63. Ding X, Romano F, Garg I, Gan J, Vingopoulos F, Garcia MD, et al. Expanded field OCT angiography biomarkers for predicting clinically significant outcomes in non-proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2025;270:216–26.
64. Tang Z, Yang D, Nguyen TX, Zhang S, Fang D, Chan VTT, et al. Relationship of OCT-based diabetic retinal neurodegeneration to the development and progression of diabetic retinopathy: a cohort study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2025;66(2):32.
65. Tegegne BA, Adugna A, Yenets A, Yihunie Belay W, Yibeltal Y, Dagne A, et al. A critical review on diabetes mellitus type 1 and type 2 management approaches: from lifestyle modification to current and novel targets and therapeutic agents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1440456.
66. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, et al. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16012.
67. Ciorba AL, Saber S, Abdelhamid AM, Keshk N, Elnaghy F, Elmorsy EA, et al. Diabetic retinopathy in focus: Update on treatment advances, pharmaceutical approaches, and new technologies. *Eur J Pharm Sci*. 2025;214:107307.
68. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556–64.
69. Nakayama LF, Gonçalves MB, Ferraz DA, Santos HNV, Malerbi FK, Morales PH, et al. The Challenge of Diabetic Retinopathy Standardization in an Ophthalmological Dataset. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;15(6):1410–1.
70. Chong DD, Das N, Singh RP. Diabetic retinopathy: Screening, prevention, and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2024;91(8):503–10.
71. Goldney J, Sargeant JA, Davies MJ. Incretins and microvascular complications of diabetes: neuropathy, nephropathy, retinopathy and microangiopathy. *Diabetologia*. 2023;66(10):1832–45.
72. Yang J, Liu Z. Mechanistic Pathogenesis of Endothelial Dysfunction in Diabetic

- Nephropathy and Retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:816400.
73. Curran K, Piyasena P, Congdon N, Duke L, Malanda B, Peto T. Inclusion of diabetic retinopathy screening strategies in national-level diabetes care planning in low- and middle-income countries: a scoping review. *Health Res Policy Syst*. 2023;21(1):2.
  74. Macinko J, Harris MJ. Brazil's family health strategy--delivering community-based primary care in a universal health system. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2177-81.
  75. Giovanella L, Bousquat A, Schenkman S, Almeida PF, Sardinha LMV, Vieira MLFP. The Family Health Strategy coverage in Brazil: what reveal the 2013 and 2019 National Health Surveys. *Cien Saude Colet*. 2021;26(suppl 1):2543-56.
  76. Constable IJ, Yogesan K, Eikelboom R, Barry C, Cuypers M. Fred Hollows lecture: digital screening for eye disease. *Clin Exp Ophthalmol*. 2000;28(3):129-32.
  77. Huang X, Wang H, She C, Feng J, Liu X, Hu X, et al. Artificial intelligence promotes the diagnosis and screening of diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:946915.
  78. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S158-78.
  79. Invernizzi A, Chhablani J, Viola F, Gabrielle PH, Zarranz-Ventura J, Staurenghi G. Diabetic retinopathy in the pediatric population: Pathophysiology, screening, current and future treatments. *Pharmacol Res*. 2023;188:106670.
  80. Lin KY, Hsieh WH, Lin YB, Wen CY, Chang TJ. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig*. 2021;12(8):1322-5.
  81. Moreira Martins P, Leite S, Teixeira S, Castro Cabanas J, Silva L, Sousa-Neves F. The Prevalence of Diabetic Retinopathy in the 21st Century: New Insights From a Portuguese Center. *Cureus*. 2025;17(6):e85501.
  82. Caceres J, Zhang Y, Boe L, Zhou Y, Besirli C, Paulus YM, et al. Diabetic Retinopathy Screening Using a Portable Retinal Camera in Vanuatu. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:2919-27.
  83. Das T, Islam K, Dorji P, Narayanan R, Rani PK, Takkar B, et al. Health transition and eye care policy planning for people with diabetic retinopathy in south Asia. *Lancet Reg Health Southeast Asia*. 2024;27:100435.
  84. Breder JC, Breder I, Barreto J, Fernandes V, Zanchetta F, Oliveira BA, et al. Health literacy and diabetic retinopathy. *Braz J Med Biol Res*. 2024;57:e13066.

85. Dos Reis MA, Alessi J, Schneiders J, Maraschin CK, Molino GOG, Correa BG, et al. Clinical features most frequently present in patients with concomitant diabetic kidney disease and diabetic retinopathy. *Arch Endocrinol Metab.* 2024;68:e230377.
86. Wang XF, Zhang XW, Liu YJ, Zheng XY, Su MR, Sun XH, et al. The causal effect of hypertension, intraocular pressure, and diabetic retinopathy: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1304512.
87. Ipp E. Diabetic Retinopathy and Insulin Insufficiency: Beta Cell Replacement as a Strategy to Prevent Blindness. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:734360.
88. Oliveira SA, Afonso JPR, Oliveira RF, et al. Prognostic value of advanced imaging biomarkers for the progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *Diabetol Metab Syndr.* [periódico online] 2026 [citado 12 maio 2026]. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13098-026-02159-3>.
89. Tang S, An X, Sun W, Zhang Y, Yang C, Kang X, et al. Parallelism and non-parallelism in diabetic nephropathy and diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1336123.
90. Fursova A, Derbeneva AS, Vasilyeva MA, Tarasov MS, Nikulich IF, Galkina EV. Development, clinical manifestations and diagnosis of retinal changes in chronic kidney disease. *Vestn Oftalmol.* 2021;137(1):107.
91. Lovshin JA, Lytvyn Y, Lovblom LE, Katz A, Boulet G, Bjornstad P, et al. Retinopathy and RAAS activation: results from the canadian study of longevity in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(2):273–80.
92. Garg SS, Gupta J. Polyol pathway and redox balance in diabetes. *Pharmacol Res.* 2022;182:106326.
93. Wu X-Q, Zhang D-D, Wang Y-N, Tan YQ, Yu XY, Zhao YY. AGE/RAGE in diabetic kidney disease and ageing kidney. *Free Radic Biol Med.* 2021;171:260–71.
94. Gopalakrishna R, Jaken S. Protein kinase C signaling and oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2000;28(9):1349-61.
95. Zhang J, Wang Y, Li L, Zhang R, Guo R, Li H, et al. Diabetic retinopathy may predict the renal outcomes of patients with diabetic nephropathy. *Ren Fail.* 2018;40(1):243-51.
96. Dhana K, Nano J, Ligthart S, Peeters A, Hofman A, Nusselder W, et al. Obesity and life expectancy with and without diabetes in adults aged 55 years and older in the Netherlands: A prospective cohort study. *PLoS Med.* 2016;13(7):e1002086.

97. Zhu W, Wu Y, Meng Y-F, Xing Q, Tao JJ, Lu J. Association of obesity and risk of diabetic retinopathy in diabetes patients: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(32):e11807.

## RESUMO

O Diabetes Mellitus representa uma das maiores crises de saúde pública do século XXI, e a retinopatia diabética (RD) configura-se como sua complicação microvascular mais frequente, sendo a principal causa de cegueira evitável em adultos economicamente ativos. Diante do desafio de melhorar o diagnóstico precoce no Sistema Único de Saúde, este estudo investigou estratégias inovadoras que integram a identificação de biomarcadores de imagem de alta precisão ao desenvolvimento e validação de modelos tecnológicos de rastreamento no âmbito da Atenção Primária à Saúde. A pesquisa foi estruturada em duas frentes complementares, iniciando-se por uma revisão sistemática que analisou treze estudos longitudinais para avaliar o valor prognóstico de biomarcadores estruturais e vasculares obtidos via Tomografia de Coerência Óptica (OCT) e Angiografia por OCT (OCTA). Os resultados desta etapa indicaram que o déficit de fluxo da coriocapilar (CC FD%) e o afinamento da camada de células ganglionares e plexiforme interna macular (m-GCIPL) são os preditores mais consistentes da progressão da doença, superando marcadores tradicionais na detecção da neurodegeneração retinal precoce. Na prática, o estudo promoveu o desenvolvimento e a validação de um fluxograma clínico aplicado à Estratégia Saúde da Família no município de Anápolis, Goiás, utilizando a retinografia portátil não midriática integrada a algoritmos de Inteligência Artificial para suporte diagnóstico. A aplicação desse protocolo em uma amostra de 40 pacientes permitiu identificar uma prevalência de 40% de alterações retinianas, das quais 15% correspondiam ao estágio mais grave da doença, a retinopatia diabética proliferativa. A utilização da tecnologia portátil demonstrou uma sensibilidade de 84,48% na detecção de patologias oculares, comprovando ser uma estratégia viável para expandir o acesso ao diagnóstico em comunidades vulneráveis e descentralizar o cuidado oftalmológico. Em conclusão, a integração entre inovação tecnológica e o fortalecimento da atenção primária oferece uma solução sustentável para a estratificação de risco precoce, otimizando os encaminhamentos para o nível especializado e mitigando barreiras sociais no enfrentamento da cegueira evitável no Brasil.

**Palavras chave:** Retinopatia Diabética; Atenção Primária à Saúde; Programa de Rastreamento; Triagem; Doenças Retinianas

## **ABSTRACT**

The Diabetes Mellitus represents one of the major public health crises of the 21st century , and diabetic retinopathy (DR) is its most frequent microvascular complication, standing as the leading cause of preventable blindness in economically active adults. Facing the challenge of improving early diagnosis within the Unified Health System (SUS), this study investigated innovative strategies integrating high-precision imaging biomarkers with the development and validation of technological screening models in Primary Health Care (PHC). The research was structured into two complementary fronts, beginning with a systematic review of thirteen longitudinal studies evaluating the prognostic value of structural and vascular biomarkers obtained via Optical Coherence Tomography (OCT) and OCT Angiography (OCTA). Results from this stage indicated that choriocapillaris flow deficit (CC FD%) and macular ganglion cell-inner plexiform layer (m-GCIPL) thinning are the most consistent predictors of disease progression, surpassing traditional markers in detecting early retinal neurodegeneration. In practice, the study promoted the development and validation of a clinical flowchart applied to the Family Health Strategy in Anápolis, Goiás, utilizing non-mydriatic portable retinography integrated with Artificial Intelligence algorithms for diagnostic support. Application of this protocol in a sample of 40 patients identified a 40% prevalence of retinal alterations, of which 15% corresponded to the most severe stage, proliferative diabetic retinopathy. The use of portable technology demonstrated a sensitivity of 84.48% in detecting ocular pathologies, proving to be a viable strategy for expanding diagnostic access in vulnerable communities and decentralizing ophthalmological care. In conclusion, the integration of technological innovation and the strengthening of primary care offers a sustainable solution for early risk stratification, optimizing referrals to specialized levels and mitigating social barriers in the fight against avoidable blindness in Brazil.

**Keywords:** Diabetic retinopathy; Primary health care; Screening program; Screening; Retinal diseases

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA  
DE GOIÁS - UNIEVANGÉLICA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** VALIDAÇÃO DE UM FLUXOGRAMA PARA O RASTREIO DA RETINOPATIA DIABÉTICA ATRAVÉS DA ATENÇÃO PRIMÁRIA DA SAÚDE

**Pesquisador:** SALOMAO ANTONIO DE OLIVEIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 77916424.7.0000.5076

**Instituição Proponente:** Universidade Evangélica de Goiás

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 6.947.931

**Apresentação do Projeto:**

Em conformidade com o número do parecer: 6.823.177

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo geral

Descrever um modelo de fluxograma para o rastreamento sistemático da Retinopatia Diabética (RD), através da atenção primária.

Objetivos específicos

Desenvolver um projeto prático e desburocratizado para a triagem e acompanhamento dos paciente com DM.

Evidenciar, de forma prática, a eficácia do fluxograma através de sua execução em uma unidade de saúde da cidade de Anápolis, Goiás.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Em conformidade com o número do parecer: 6.823.177

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um projeto de pesquisa, do aluno de Doutorado Salomão Antônio de Oliveira - Médico Oftalmologista (CRM-GO 26575 / RQE-GO 18.199) da Faculdade de Ciências Médicas da

**Endereço:** Av. Universitária, Km 3,5

**Bairro:** Cidade Universitária

**CEP:** 75.083-515

**UF:** GO

**Município:** ANAPOLIS

**Telefone:** (62)3310-6736

**Fax:** (62)3310-6636

**E-mail:** cep@unievangelica.edu.br

Continuação do Parecer: 6.947.931

Santa Casa de São Paulo, e dos alunos do curso de Fisioterapia Estela Urzêda Vitória e Matheus André Ribeiro da Costa da Universidade Evangélica de Goiás e UniEVANGÉLICA, sob orientação do Prof. Dr. Rodrigo Franco de Oliveira

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

De acordo com as recomendações previstas pela RESOLUÇÃO CNS No. 466/2012 e demais complementares o protocolo permitiu a realização da análise ética. Todos os documentos listados abaixo foram analisados.

**Recomendações:**

Não se aplica.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Lista de pendências

**QUANTO AO PROJETO DETALHADO**

PENDÊNCIA 01: Esclarecer se o objetivo geral será criar um modelo de fluxograma ou analisar um fluxograma existente? Está confuso ao longo do estudo. ANÁLISE: De acordo com pesquisador será desenvolvido um modelo de fluxograma para o rastreamento sistemático da Retinopatia Diabética (RD), através da atenção à saúde. PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 02: Esclarecer o Protocolo de Avaliação que consta na Figura 1 (página 13) em relação ao item 4.4 Organograma do desenvolvimento do fluxograma (página 16). Sinalizar quais itens serão elaborados para a elaboração do fluxograma. Não está claro. Adequar.

ANÁLISE: Foi esclarecido no projeto. PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 03: Inserir no item 4.2.4 Critérios de Inclusão, o critério para o diagnóstico de diabetes deve ser melhor esclarecido sinalizando que deverá haver no prontuário em relação aos exames clínicos e laboratoriais. ANÁLISE: A amostra será composta por pacientes de ambos os sexos, com idade mínima de 18 anos, com o diagnóstico de diabetes previamente. PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 04: Esclarecer como será identificado - portadores de psicopatias- sinalizado no item 4.2.5 Critérios de Exclusão (página 15). Como será avaliado? ANÁLISE: Foi retirada a informação. O pesquisador descreve que como critério de exclusão será considerado participantes menores de 18 anos, pacientes impossibilitados de se locomoverem até o centro de Referência e Pesquisa em Retinopatia Diabética (CEP-INOVA- UniEVANGÉLICA), pacientes

**Endereço:** Av. Universitária, Km 3,5

**Bairro:** Cidade Universitária

**CEP:** 75.083-515

**UF:** GO

**Município:** ANAPOLIS

**Telefone:** (62)3310-6736

**Fax:** (62)3310-6636

**E-mail:** cep@unievangelica.edu.br

Continuação do Parecer: 6.947.931

com a opacidade de meios que impossibilite a realização do exame. PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 05: Reescrever no item 4.2.6 Protocolo da Análise dos Exames o primeiro parágrafo esclarecendo o que seria ficha catalográfica (Termo utilizado para produções acadêmicos, livros e/ou trabalhos de conclusão de curso) indicando a finalidade e informando sobre o manuseio e a proteção dos dados desta ficha (página 15). ANÁLISE: Foi reescrito: Uma vez selecionados, os pacientes irão realizar o exame de retinografia no centro de Referência e Pesquisa em Retinopatia Diabética, onde realizará uma imagem ocular, realizando também o preenchimento de uma ficha clínica com as informações sobre presença ou não de diabetes. Após realização do exame, estes serão analisados, também, no Centro de Referência e Pesquisa em Retinopatia Diabética no CEPInova na Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA) no prédio Dayse Fanstone, pelo proponente Me. Salomão Antônio de Oliveira - Médico Oftalmologista (CRM-GO 26575 / RQE-GO 18.199), Pesquisador e Coordenador do Centro de Pesquisa em Retinopatia Diabética da UniEVANGÉLICA. PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 06: Inserir no item 8 Orçamento e Fonte de Financiamento sobre o anestésico ocular mencionado no item 5 Riscos e como minimizá-los (página 21).ANÁLISE: Foi incluído. PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 07: Deixar claro o benefício direto ao participante (página 17). Corrigir no projeto e no TCLE e nos documentos coparticipante e termo de manuseio de dados. ANÁLISE: Esta pesquisa oferece uma série de benefícios significativos. Em primeiro lugar, a detecção precoce da Retinopatia Diabética (RD) através do fluxograma proposto pode resultar em intervenções mais oportunas, reduzindo o risco de complicações oculares graves, como cegueira, em pacientes com diabetes (realização do exame). Isso não apenas melhora a qualidade de vida dos pacientes, mas também reduz o ônus da doença e os custos associados ao tratamento de complicações visuais. Além disso, a implementação deste fluxograma pode levar a uma melhoria geral na qualidade dos cuidados de saúde prestados aos pacientes com diabetes, garantindo um acompanhamento oftalmológico adequado e oportuno. Isso pode contribuir para uma gestão mais eficaz do diabetes e suas complicações, resultando em melhores resultados clínicos e redução de custos para o sistema de saúde. PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 08: Descrever na metodologia o Processo de Obtenção do Consentimento dos

**Endereço:** Av. Universitária, Km 3,5

**Bairro:** Cidade Universitária

**CEP:** 75.083-515

**UF:** GO

**Município:** ANAPOLIS

**Telefone:** (62)3310-6736

**Fax:** (62)3310-6636

**E-mail:** cep@unievangelica.edu.br

participantes (informar o local em que os participantes serão convidados para participar do estudo, quem fará o convite, se será uma abordagem individualizada ...).ANÁLISE: Serão envolvidos neste estudo, pacientes de ambos os sexos, diabéticos, com diagnóstico clínico prévio, através de banners, folhetos e convites distribuídos em meio aos centros de atenção à saúde no município de Anápolis e Goiás. Uma vez que ao entrarem em contato, conforme este parágrafo acima, os pacientes irão ser manejados por orientações prévias, via e-mail, para estarem indo até a unidade física do Centro de Referência e Pesquisa em Retinopatia Diabética, localizado no prédio de pesquisa e pós-graduação (CEP Inova) - Dayse Fanstone, onde serão abordados quanto ao estudo em questão, com respectivas elucidações quanto à pesquisa, através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 09: Descrever o processo de amostragem: como serão escolhidos 50 participantes? Esse não foi apresentado somente na folha de rosto. Descrever o processo de amostragem no projeto. Esclarecer. ANÁLISE: De acordo com o pesquisador não foi realizado cálculo amostral para este estudo devido ao fato de não termos encontrado pesquisas semelhantes, portanto, foi adotado o critério de amostra de conveniência de acordo com o princípio intention-two-treat. Esperamos recrutar pelo menos 50 pacientes visando um bom número amostral para o estudo. PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 10: Informar o tempo necessário para a aplicação dos procedimentos necessários para a coleta de dados da pesquisa. Esclarecer a faixa etária do estudo. Apresentar o instrumento de coleta de dados. ANÁLISE: Foi esclarecido. PENDÊNCIA ATENDIDA.

#### QUANTO AO TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE USO DE IMAGEM

PENDÊNCIA 11: Foi apresentado o termo de autorização de uso de imagem, o pesquisador deverá esclarecer quais fotos e/ou imagens serão registradas, descrevendo quais partes serão expostas, para que haja apreciação e análise de acordo com a finalidade. Deixar claro no projeto e no TCLE. Adequar. ANÁLISE: De acordo com o pesquisador lê-se: Uma vez selecionados, os pacientes irão realizar o exame de retinografia no centro de Referência e Pesquisa em Retinopatia Diabética, onde realizará uma imagem ocular, realizando também o preenchimento de uma ficha clínica com as informações sobre presença ou não de diabetes. O convite a sua participação se deve: a) ter idade igual ou superior a 18 anos; b) se portador de diabetes; c) ter concordado com a sua participação no estudo por meio da assinatura do Termo

**Endereço:** Av. Universitária, Km 3,5

**Bairro:** Cidade Universitária

**CEP:** 75.083-515

**UF:** GO

**Município:** ANAPOLIS

**Telefone:** (62)3310-6736

**Fax:** (62)3310-6636

**E-mail:** cep@unievangelica.edu.br

Continuação do Parecer: 6.947.931

de Consentimento Livre e Esclarecido; d) ter assinado a autorização de uso de imagem e) assinar o termo de uso de imagem (visando que será utilizada apenas imagem ocular). PENDÊNCIA ATENDIDA.

#### QUANTO AO TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO E MANUSEIO DOS DADOS

PENDÊNCIA 12: Na quarta linha do primeiro parágrafo deve ser esclarecidos quais documentos e fichas da Unidade de Saúde da Família serão manuseados. Foi mencionado no projeto de pesquisa apenas o manuseio do prontuário. Tem outros documentos? ANÁLISE: Foi esclarecido pelo pesquisador que não será mais necessário o documento uma vez que o local da pesquisa será realizado no CEP Inova UniEVANGÉLICA. PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 13: Solicitar nova assinatura da Secretaria Municipal de Saúde de Anápolis - GO. ANÁLISE: O pesquisador retirou a participação da Secretaria Municipal de Saúde de Anápolis - GO. Esclarecendo que não será mais necessário, visando que o local da pesquisa será realizado no CEP Inova UniEVANGÉLICA. PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 14: Substituir a palavra -abstraído- por -extraídos, tanto no segundo quanto no terceiro parágrafo. ANÁLISE: Foi retirado a frase. PENDÊNCIA ATENDIDA.

#### QUANTO A DECLARAÇÃO DE INSTITUIÇÃO COPARTICIPANTE

PENDÊNCIA 15: Esclarecer quais questionários serão aplicados e inseri-los no projeto de pesquisa para apreciação, assim como a ficha dos exames que serão realizados. Foi mencionado no projeto de pesquisa apenas o manuseio do prontuário. ANÁLISE: O pesquisador retirou a participação da Secretaria Municipal de Saúde de Anápolis - GO. Esclarecendo que não será mais necessário, visando que o local da pesquisa será realizado no CEP Inova UniEVANGÉLICA. PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 16: Solicitar nova assinatura da Secretaria Municipal de Saúde de Anápolis - GO. ANÁLISE: O pesquisador retirou a participação da Secretaria Municipal de Saúde de Anápolis - GO. Esclarecendo que não será mais necessário, visando que o local da pesquisa será realizado no CEP Inova UniEVANGÉLICA. PENDÊNCIA ATENDIDA.

#### QUANTO AO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

**Endereço:** Av. Universitária, Km 3,5

**Bairro:** Cidade Universitária

**CEP:** 75.083-515

**UF:** GO

**Município:** ANAPOLIS

**Telefone:** (62)3310-6736

**Fax:** (62)3310-6636

**E-mail:** cep@unievangelica.edu.br

Continuação do Parecer: 6.947.931

PENDÊNCIA 17: Esclarecer no sétimo parágrafo ¿Durante o estudo visa-se a preservação física e psicológica do paciente em todas as etapas do projeto¿, como será garantido a preservação física e psicológica? ANÁLISE: O pesquisador ratificou neste documento que a avaliação será realizada em um espaço reservado onde estarão apenas o avaliado e os avaliadores. Para a realização do exame de imagem a partir da retinografia, o paciente deve estar sentado de forma confortável em frente ao equipamento. PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 18: Esclarecer no oitavo parágrafo, na terceira linha, ¿uma série de avaliações¿, especificar quais serão e informar também no projeto de pesquisa. Esclarecer? ANÁLISE: Foi esclarecido pelo pesquisador lê-se: Você está sendo convidado(a) para participar da validação de um fluxograma para o rastreio da retinopatia diabética através da atenção à saúde, desenvolvida por Me. Salomão Antônio de Oliveira ¿ Me. Salomão Antônio de Oliveira - Médico Oftalmologista (CRM-GO 26575 / RQE-GO 18.199), Pesquisador, Coordenador do Centro de Pesquisa em Retinopatia Diabética da UniEVANGÉLICA e aluno de Doutorado da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Estela Urzêda Vitória, Matheus André Ribeiro da Costa, alunos do curso de Fisioterapia da Universidade Evangélica de Goiás-UniEVANGÉLICA, sob coorientação do Professor Dr. Rodrigo Franco de Oliveira. Ratifica-se neste documento que a avaliação será realizada em um espaço reservado onde estarão apenas o avaliado e os pesquisadores citados acima. PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 19: Esclarecer qual será o instrumento de coleta de dados informado no oitavo parágrafo, na quarta linha, explicitando quais serão os critérios de inclusão e exclusão. Apresentar o instrumento de coleta de dados. ANÁLISE: De acordo com o pesquisador lê-se: A sua participação consistirá em, primeiramente, assinar o termo de consentimento livre e esclarecido e a autorização de uso de imagem, visando que serão apenas imagens oculares. Após assinar os documentos necessários, você passará por uma série de avaliações. A primeira avaliação será realizada com uso do instrumento da coleta de dados, ficha clínica, onde serão analisados todos os critérios de inclusão e exclusão para a pesquisa. Essa ficha será preenchida pelo próprio participante, caso não alfabetizado será preenchido oralmente. Os sujeitos serão caracterizados em: a) idade, b) sexo, c) ter o diagnóstico de diabetes. As avaliações serão individuais, com média de 10 minutos cada exame ocular (retinografia) em um único encontro ou se necessário uma segunda avaliação mediante agendamento prévio. As avaliações serão realizadas pelo mesmo médico e auxiliares, treinados e com experiência com os testes. Os

**Endereço:** Av. Universitária, Km 3,5

**Bairro:** Cidade Universitária

**CEP:** 75.083-515

**UF:** GO

**Município:** ANAPOLIS

**Telefone:** (62)3310-6736

**Fax:** (62)3310-6636

**E-mail:** cep@unievangelica.edu.br

Continuação do Parecer: 6.947.931

critérios de inclusão serão compostos por pacientes de ambos os sexos, com idade mínima de 18 anos, com o diagnóstico de diabetes previamente e de exclusão Como critério de exclusão será considerado participantes menores de 18 anos, pacientes impossibilitados de se locomoverem até o centro de Referência e Pesquisa em Retinopatia Diabética (CEP INOVA- UniEVANGÉLICA), pacientes com a opacidade de meios que impossibilite a realização do exame. PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 20: Esclarecer a informação no oitavo parágrafo, na quinta linha, -Essa ficha será preenchida pelo próprio participante- como será feito com o participante que não for alfabetizado? ANÁLISE: Foi esclarecido pelo pesquisador que poderá ajudar em qualquer etapa do estudo. PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 21: Informar tanto no TCLE quanto no projeto de pesquisa quais serão os testes realizados, conforme mencionado no oitavo parágrafo, na nona linha. ANÁLISE: As avaliações serão individuais, com média de 10 minutos cada exame ocular (retinografia) em um único encontro ou se necessário uma segunda avaliação mediante agendamento prévio. As avaliações serão realizadas pelo mesmo médico e auxiliares, treinados e com experiência com os testes. Os critérios de inclusão serão compostos por pacientes de ambos os sexos, com idade mínima de 18 anos, com o diagnóstico de diabetes previamente e de exclusão Como critério de exclusão será considerado participantes menores de 18 anos, pacientes impossibilitados de se locomoverem até o centro de Referência e Pesquisa em Retinopatia Diabética (CEP INOVA-UniEVANGÉLICA), pacientes com a opacidade de meios que impossibilite a realização do exame. PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 22: Deve ser esclarecido se serão entrevistas ou aplicação de questionários.

Pois, foi uma ora o pesquisador menciona questionário outra ora menciona entrevista. Caso a opção seja por realizar o questionário retirar do projeto detalhado, da Plataforma Brasil e do TCLE a entrevista, pois não foi apresentado o roteiro de entrevista e sim, somente o questionário. Esta solicitação se justifica pelo fato de que cada uma destas estratégias de pesquisa apresentarem riscos distintos que devem ser antevistos e minimizados. ANÁLISE: Apenas aplicação de questionários. PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 23: NO TCLE lê-se: A sua participação consistirá em, primeiramente, assinar o

**Endereço:** Av. Universitária, Km 3,5

**Bairro:** Cidade Universitária

**CEP:** 75.083-515

**UF:** GO

**Município:** ANAPOLIS

**Telefone:** (62)3310-6736

**Fax:** (62)3310-6636

**E-mail:** cep@unievangelica.edu.br

Continuação do Parecer: 6.947.931

termo de consentimento livre e esclarecido e a autorização de uso de imagem. Que imagem? Deixar claro. ANÁLISE: No TCLE lê-se: A sua participação consistirá em, primeiramente, assinar o termo de consentimento livre e esclarecido e a autorização de uso de imagem, visando que serão apenas imagens oculares. PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 24: Não foi evidenciado no TCLE a autorização do participante ao pesquisador para ter acesso ao prontuário. Adequar. ANÁLISE: Foi retirado do projeto a pesquisa em prontuário anteriormente. PENDÊNCIA ATENDIDA.

OBS: Todos os documentos Instituição coparticipante e termo de Manuseio de dados deverão ser assinados pela secretaria municipal de saúde (SMS), o pesquisador deverá seguir o FLUXO DE AUTORIZAÇÃO PARA CONDUÇÃO DE PESQUISA CIENTÍFICA SMS. ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA. O pesquisador retirou a participação da Secretaria Municipal de Saúde de Anápolis - GO. Esclarecendo que não será mais necessário, visando que o local da pesquisa será realizado no CEP Inova UniEVANGÉLICA. PENDÊNCIA ATENDIDA.

#### Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitamos ao pesquisador responsável o envio do RELATÓRIO FINAL a este CEP, via Plataforma Brasil, conforme cronograma de execução apresentado.

#### Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento                  | Arquivo                                       | Postagem               | Autor                             | Situação |
|---------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto  | PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_2285840.pdf | 20/06/2024<br>18:38:31 |                                   | Aceito   |
| Parecer Anterior                | PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_6823177.pdf    | 20/06/2024<br>18:38:25 | SALOMAO<br>ANTONIO DE<br>OLIVEIRA | Aceito   |
| Outros                          | autorizacao.pdf                               | 20/06/2024<br>18:38:16 | SALOMAO<br>ANTONIO DE<br>OLIVEIRA | Aceito   |
| Outros                          | encaminhamento.docx                           | 20/06/2024<br>18:37:45 | SALOMAO<br>ANTONIO DE<br>OLIVEIRA | Aceito   |
| Outros                          | IMAGEM.docx                                   | 20/06/2024<br>18:37:23 | SALOMAO<br>ANTONIO DE<br>OLIVEIRA | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / | tcle.docx                                     | 20/06/2024<br>18:36:58 | SALOMAO<br>ANTONIO DE             | Aceito   |

**Endereço:** Av. Universitária, Km 3,5

**Bairro:** Cidade Universitária

**CEP:** 75.083-515

**UF:** GO

**Município:** ANAPOLIS

**Telefone:** (62)3310-6736

**Fax:** (62)3310-6636

**E-mail:** cep@unievangelica.edu.br

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA  
DE GOIÁS - UNIEVANGÉLICA



Continuação do Parecer: 6.947.931

|                                           |                 |                        |                                   |        |
|-------------------------------------------|-----------------|------------------------|-----------------------------------|--------|
| Justificativa de Ausência                 | tcle.docx       | 20/06/2024<br>18:36:58 | OLIVEIRA                          | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projeto.docx    | 20/06/2024<br>18:35:20 | SALOMAO<br>ANTONIO DE<br>OLIVEIRA | Aceito |
| Folha de Rosto                            | Folha_rosto.pdf | 09/02/2024<br>15:56:28 | SALOMAO<br>ANTONIO DE<br>OLIVEIRA | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

ANAPOLIS, 14 de Julho de 2024

---

**Assinado por:**  
**Constanza Thaise Xavier Silva**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Universitária, Km 3,5

**Bairro:** Cidade Universitária

**CEP:** 75.083-515

**UF:** GO

**Município:** ANAPOLIS

**Telefone:** (62)3310-6736

**Fax:** (62)3310-6636

**E-mail:** cep@unievangelica.edu.br