Retinopatia diabética: associação entre biomarcadores e diagnóstico

Victor Luis Santana de Jesus[1], Vitória Geovana Braga dos Reis[1], Ana Beatriz dos Santos Conceição[1], Brena Sousa Reis[1], Tiago Oliveira Ribeiro[2]

1 Acadêmicos de Medicina da Faculdade Atenas, Valença, Bahia.
2 Docente do curso de Medicina da Faculdade Atenas, Valença, Bahia.

Resumo

A retinopatia diabética (RD) é uma grave complicação microvascular do diabetes mellitus, associada a alta morbidade visual. Este estudo revisou sistematicamente a literatura para investigar a relação entre biomarcadores e o diagnóstico da RD, buscando aprimorar métodos diagnósticos e terapias. Foram analisados artigos das bases MEDLINE (via PubMed), SciELO e BVS Salud, publicados entre 2009 e 2024, com descritores como "retinopatia diabética", "biomarcadores" e "diagnóstico". Dos 960 artigos identificados, 22 atenderam aos critérios de inclusão. Os resultados destacaram biomarcadores como VEGF, RBP4, ocludina, microRNAs (miR-27b, miR-320b), Serpina A3 e Apoa4, com potencial no diagnóstico precoce, monitoramento da progressão e personalização do tratamento. O VEGF se consolidou como alvo terapêutico, com inibidores já em uso clínico, enquanto microRNAs e apolipoproteínas sugerem novas abordagens moleculares. A incorporação desses biomarcadores à prática clínica, aliada a tecnologias como inteligência artificial, pode transformar o manejo da RD. No entanto, são necessários estudos multicêntricos para validar sua aplicabilidade em diferentes populações e estágios da doença.

Abstract

Diabetic retinopathy (DR) is a severe microvascular complication of diabetes mellitus, associated with high visual morbidity. This study systematically reviewed the literature to investigate the relationship between biomarkers and DR diagnosis, aiming to improve diagnostic methods and therapies. Articles from MEDLINE (via PubMed), SciELO, and BVS Salud, published between 2009 and 2024, were analyzed using descriptors such as "diabetic retinopathy," "biomarkers," and "diagnosis." Of the 960 identified articles, 22 met the inclusion criteria. The results highlighted biomarkers such as VEGF, RBP4, occludin, microRNAs (miR-27b, miR-320b), Serpina A3, and Apoa4, with potential for early diagnosis, disease progression monitoring, and personalized treatment. VEGF was established as a therapeutic target, with clinically used inhibitors, while microRNAs and apolipoproteins suggest new molecular approaches. Integrating these biomarkers into clinical practice, along with technologies like artificial intelligence, could transform DR management. However, multicenter studies are needed to validate their applicability across different populations and disease stages.

INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética (RD) é uma complicação microvascular frequentemente observada em indivíduos com diabetes mellitus (DM) e representa uma das principais causas de perda visual no mundo. O desenvolvimento da RD está diretamente associado à progressão do diabetes, níveis elevados de hiperglicemia e hipertensão arterial (LIN et al., 2020). As doenças oculares relacionadas ao DM ocupam a quinta posição entre as principais causas de deficiência visual global, sendo responsáveis por mais de 4,8 milhões de casos em 2010 (LEASHER et al., 2016 apud SUN et al., 2021). Projeções indicam um aumento na incidência da RD nos próximos anos, acompanhando o crescimento da prevalência do diabetes na população mundial, estimando-se que aproximadamente 191 milhões de pessoas sejam afetadas até 2030 (ZHENG, 2012 apud TAURONE, 2020).

Embora a fisiopatologia da RD ainda não seja completamente elucidada, evidências

sugerem o envolvimento de processos inflamatórios, desequilíbrio imunológico e proliferação vascular na sua patogênese (CHERNYKH et al., 2015). A hiperglicemia crônica promove alterações bioquímicas que resultam no aumento da produção de radicais livres, levando a danos teciduais e ativação de vias angiogênicas (CHAKRAVARTHY; DEVANATHAN, 2018; TAURONE et al., 2020). Além disso, fatores de crescimento induzem a formação de vasos anômalos e mais permeáveis na retina, elevando o risco de hemorragias e edema macular (YUE et al., 2020).

O diagnóstico da RD é baseado em exames oftalmológicos, com destaque para a fundoscopia, que permite a avaliação do fundo do olho, da retina e dos vasos sanguíneos. A classificação da doença se baseia na identificação de alterações como edema macular, hemorragias, neovascularização e microaneurismas (FUNG et al., 2022). Nos últimos anos, biomarcadores têm se destacado como ferramentas promissoras para aprimorar o diagnóstico e o monitoramento da RD. Ting et al. (2016) definem biomarcadores como moléculas indicativas de processos fisiológicos, condições patológicas ou respostas terapêuticas. Estudos recentes indicam que biomarcadores metabolômicos, genéticos e oculares específicos para a RD podem enriquecer o entendimento da doença e contribuir para sua detecção precoce (HERNANDEZ et al., 2020). Entre os principais biomarcadores investigados, destacam-se o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), microRNAs e proteínas presentes no humor vítreo e nos tecidos retinianos. Diante do impacto da RD na saúde pública e do avanço das pesquisas sobre biomarcadores, esta revisão tem como objetivo explorar o papel dessas moléculas no diagnóstico e manejo da RD, discutindo sua aplicabilidade clínica e o potencial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

METODOLOGIA

Este estudo consistiu em uma revisão sistemática da literatura para investigar a associação entre biomarcadores e o diagnóstico da retinopatia diabética (RD). A busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), SciELO e BVS Salud, considerando publicações em inglês e português entre 2009 e 2024. Foram incluídos artigos observacionais (transversais e longitudinais), estudos de coorte e revisões sistemáticas que abordassem o uso de biomarcadores no diagnóstico da RD, com foco em marcadores genéticos, como microRNAs, e proteicos extraídos do soro sanguíneo e do humor vítreo.

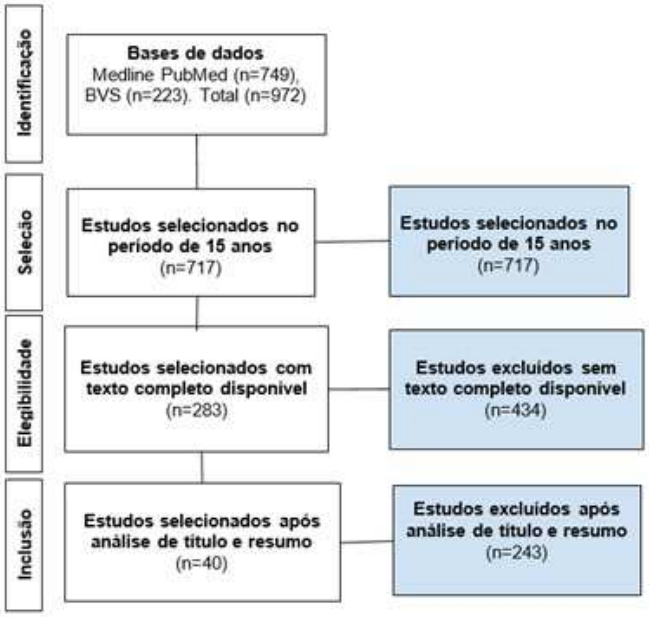


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática, seguindo as etapas de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão.

A estratégia de busca utilizou os seguintes descritores: "retinopatia diabética," "biomarcadores," "diabetes mellitus," "fisiopatologia" e "biomarcadores séricos", além de suas correspondentes em inglês. Foram excluídos estudos que não abordavam biomarcadores diretamente associados à RD, que focavam em complicações sistêmicas do diabetes sem relação direta com a retina ou que não apresentavam dados diagnósticos relevantes. A busca inicial identificou 960 artigos (PubMed: n=737; BVS: n=223). Após a aplicação dos critérios de exclusão, 209 artigos foram selecionados para leitura de

título e resumo, dos quais 40 foram analisados integralmente. Ao final, 22 estudos foram incluídos na revisão, conforme detalhado no Fluxograma 1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

RBP4 (Proteína de Ligação ao Retinol)

O Retinol Binding Protein 4 (RBP4) é uma proteína transportadora de retinol (vitamina A) envolvida no metabolismo lipídico e na homeostase da glicose. Evidências sugerem que a elevação dos níveis de RBP4 está associada ao desenvolvimento da retinopatia diabética (RD). De acordo com Li et al. (2018), a hiperglicemia crônica induz estresse oxidativo e ativa vias inflamatórias, nas quais o RBP4 pode atuar como mediador, contribuindo para a disfunção endotelial e o processo inflamatório, ambos essenciais na patogênese da RD.

A RD é classificada em dois estágios principais: não proliferativo (RDNP), caracterizado por microaneurismas e hemorragias intrarretinianas, e proliferativo (RDP), marcado pela neovascularização e aumento do risco de complicações visuais. Han et al. (2020) demonstraram que pacientes com RDP apresentam concentrações significativamente mais elevadas de RBP4 em comparação com indivíduos sem a doença. Além disso, os níveis séricos e plasmáticos de RBP4 foram maiores em pacientes com RDP, independentemente da duração do diabetes, apesar da heterogeneidade entre os estudos. Esses achados sugerem que o RBP4 pode ser um biomarcador promissor para a detecção e progressão da RD.

Ocludina

A ocludina é uma proteína transmembrana presente nas junções celulares estreitas, desempenhando um papel fundamental na regulação da permeabilidade vascular. Evidências sugerem que a redução dos níveis de ocludina está associada a alterações na barreira hematorretiniana (BRB), contribuindo para o desenvolvimento e progressão da retinopatia diabética (RD). Kowluru et al. (2013) demonstraram que a desregulação das proteínas de junção aumenta a permeabilidade da BRB, favorecendo o surgimento de edema macular, uma complicação comum na RD.

Estudos indicam que a redução da ocludina na RD pode estar relacionada à elevação da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que compromete a integridade da BRB (Zhang et al., 2014). A perda dessa integridade favorece o extravasamento de fluido e proteínas para o espaço extracelular, contribuindo para o desenvolvimento do edema macular diabético. Dessa forma, a ocludina emerge como um potencial biomarcador para avaliar a progressão e a gravidade da RD, reforçando seu papel na manutenção da homeostase da barreira hematorretiniana.

MicroRNA

Os microRNAs (miRNAs) desempenham um papel essencial na regulação de processos celulares e estão fortemente implicados na patogênese da retinopatia diabética (RD). A expressão diferencial de miRNAs em pacientes com RD tem sido proposta como um biomarcador promissor para o diagnóstico e progressão da doença. Rodrigues et al. (2018) descrevem que esses pequenos RNAs não codificantes modulam a tradução do mRNA alvo ao se ligarem a sequências complementares, influenciando processos celulares como apoptose, diferenciação e metabolismo. Especificamente, os miRNAs associados à RD estão envolvidos na disfunção microvascular, um fator crítico para o desenvolvimento da doença.

A modulação dos níveis de miRNAs tem sido investigada como uma abordagem terapêutica potencial. Davalos e Fernandez-Hernando (2013) sugerem que a regulação desses miRNAs pode retardar a progressão da RD e até reverter condições associadas, como a dislipidemia, tornando-os alvos promissores para intervenções terapêuticas.

No entanto, apesar do potencial dos miRNAs como biomarcadores, ainda há lacunas no conhecimento sobre sua evolução em diferentes estágios da doença, incluindo as fases não proliferativa e proliferativa.

Joglekar et al. (2016) destacam a necessidade de estudos envolvendo coortes maiores, abrangendo diferentes grupos étnicos e tipos de diabetes, para validar a aplicabilidade clínica dos miRNAs na RD. Além disso, Ting et al. (2016) ressaltam a importância da utilização de técnicas avançadas, como o sequenciamento de RNA, para aprimorar a compreensão sobre o papel dos miRNAs na progressão da doença e na resposta ao tratamento. Em concordância, Liu et al. (2017) demonstraram que o aumento na expressão de miRNAs, como o miR-211, em pacientes com RD sugere seu potencial diagnóstico. Dessa forma, além de atuarem como biomarcadores, os miRNAs emergem como possíveis alvos terapêuticos na RD, reforçando sua relevância no manejo da doença.

Serpina A3

A serpina A3 pertence a uma família de proteínas envolvidas na modulação da permeabilidade vascular e na regulação de fatores pró-inflamatórios na retina. Evidências sugerem que sua expressão desempenha um papel relevante na patogênese da retinopatia diabética (RD). Wang et al. (2016) relataram que o aumento dos níveis de serpina A3 está associado à intensificação da resposta inflamatória e ao aumento da neovascularização, fatores críticos na progressão da RD.

Corroborando essa perspectiva, Liu et al. (2018) demonstraram que a expressão de serpina A3 em células microvasculares retinianas está diretamente relacionada a alterações na permeabilidade endotelial e a uma resposta inflamatória exacerbada. Essas alterações contribuem para a degeneração neural e o dano vascular característicos dos estágios iniciais da doença.

Dado seu envolvimento na fisiopatologia da RD, a serpina A3 emerge como um potencial biomarcador para a detecção precoce e o monitoramento da progressão da patologia. Estudos adicionais são necessários para esclarecer seus mecanismos de ação e validar seu uso clínico como alvo diagnóstico e terapêutico.

Apoa4

A apolipoproteína A-IV (APOA4) tem sido investigada como um potencial biomarcador na retinopatia diabética (RD), uma vez que seus níveis parecem estar mais fortemente associados ao risco de complicações microvasculares do que as medições convencionais de lipídios. Chait e Montes (2011) destacam que a correlação entre apolipoproteínas e RD é mais robusta do que aquela observada com os níveis isolados de colesterol e triglicerídeos, sugerindo um papel mais relevante dessas proteínas na patogênese da doença.

Além disso, a mensuração da APOA4, em conjunto com outras apolipoproteínas, como a APOA-I, pode aprimorar a capacidade de prever a progressão da RD, auxiliando na identificação precoce de pacientes em maior risco. Nesse sentido, Hermans et al. (2020) reforçam que a avaliação de diferentes apolipoproteínas pode ser um preditor mais eficaz de complicações microvasculares do que as análises lipídicas tradicionais, apontando para a necessidade de abordagens diagnósticas mais abrangentes.

Dessa forma, a APOA4 emerge como um biomarcador promissor para a detecção precoce e o manejo da RD, podendo contribuir para estratégias mais precisas na prevenção e no tratamento da doença. Estudos adicionais são necessários para validar seu papel clínico e estabelecer diretrizes para sua utilização na prática médica.

CONCLUSÃO

O estudo de biomarcadores na retinopatia diabética (RD) tem se mostrado fundamental para aprimorar o diagnóstico precoce e a personalização do tratamento dessa complicação microvascular do diabetes. Biomarcadores como o VEGF, RBP4, microRNAs e proteínas das junções

celulares da retina desempenham papéis cruciais na patogênese da RD e apresentam potencial para melhorar a detecção e o monitoramento da doença. A utilização de inibidores do VEGF já constitui uma abordagem terapêutica consolidada, enquanto outros biomarcadores emergem como alvos promissores para intervenções futuras.

Apesar dos avanços, desafios permanecem, incluindo a necessidade de validação em coortes amplas e diversificadas, além da padronização de metodologias para análise desses biomarcadores em fluidos biológicos. A integração de múltiplos biomarcadores com tecnologias avançadas, como inteligência artificial e sequenciamento de RNA, poderá aumentar a precisão diagnóstica e a capacidade preditiva de resposta terapêutica.

Perspectivas futuras incluem a ampliação de estudos que explorem a inter-relação entre biomarcadores e resposta ao tratamento, bem como o desenvolvimento de exames laboratoriais acessíveis e de fácil aplicação na prática clínica. A incorporação de ferramentas digitais e modelos preditivos baseados em inteligência artificial representa um caminho promissor para otimizar o manejo da RD, permitindo a personalização das intervenções terapêuticas e a melhoria dos desfechos visuais dos pacientes.

REFERÊNCIAS

CHAKRAVARTHY, H.; DEVANATHAN, V. Molecular Mechanisms Mediating Diabetic Retinal Neurodegeneration: Potential Research Avenues and Therapeutic Targets. Journal of Molecular Neuroscience, Tirupati, v. 66, n. 3, p. 445–461, 6 out. 2018.

CHAIT, A.; MONTES, V. N. Apolipoproteins and diabetic retinopathy. Diabetes Care, v. 34, n. 2, p. 529-531, 2011. Disponível em: https://doi.org/10.2337/dc10-2119. Acesso em: 5 out. 2024.

DAVALOS, A.; FERNANDEZ-HERNANDO, C. From evolution to revolution: miRNAs as pharmacological targets for modulating cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. Pharmacological Research, v. 75, p. 60-72, 2013.

DINIZ, A.C.S.; SANTIAGO FILHO, A.P.G.; SOUSA, B.M.M.; LIMA, C.L. Atuação dos micrornas como biomarcadores na retinopatia diabética. Revista Médica de Minas Gerais, Belo Horizonte, p. 37-41, 2020.

FEITOSA, G. S. Interleucina 35 (IL35): Um Novo Biomarcador para Doença Arterial Coronariana? Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, 2022.

FUNG, T. H.; PATEL, B.; WILMOT, E.G.; AMOAKU, W.M.K. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. Clinical Medicine, London, v. 22, n. 2, p. 112–116, mar. 2022.

HERMANS, M. P.; SCHEEN, A. J.; HENRY, R. M.; et al. Lipids and diabetes complications: The role of lipoproteins in the pathophysiology and management of type 2 diabetes mellitus. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, v. 36, n. 3, e3254, 2020.

HERNÁNDEZ, PORTA, M.; BADELLO, F.; GRAUSLUND, J.; et al. The Usefulness of Serum Biomarkers in the Early Stages of Diabetic Retinopathy: Results of the EUROCONDOR Clinical Trial. Journal of Clinical Medicine, Barcelona, v. 9, n. 4, p. 1233, 24 abr. 2020.

JOGLEKAR, M. V.; JANUSZEWSKI, A. S.; JENKINS, A. J.; HARDIKAR, A. A. Circulating microRNA biomarkers of diabetic retinopathy. Diabetes, v. 65, p. 22-24, 2016.

KOWLURU, R. A.; KOWLURU, V. Role of tight junction proteins in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Diabetes, v. 62, n. 1, p. 1-10, 2013.

KUO, C. Y. J.; MURPHY, R.; RUPENTHAL, I.D.; MUGISHO, O.O. Correlation between the progression of diabetic retinopathy and inflammasome biomarkers in vitreous and serum – a systematic review. BMC Ophthalmology, Auckland, v. 22, n. 1, 27 mai. 2022.

LIN, K.; HSIH, W.; LIN, Y.; WEN, C.; CHANG, T. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. Journal of Diabetes Investigation, Taipei, v. 12, n. 8, p. 1322–1325, 14 jan. 2021.

LIU, H.; ZHANG, L.; WANG, J. The role of SerpinA3 in retinal endothelial cell permeability and inflammation in diabetic retinopathy. Molecular Vision, v. 24, p. 123-134, 2018.

LIU, Y.; SONG, Y.; TAO, L.; et al. Prevalence of diabetic retinopathy among 13473 patients with diabetes mellitus in China: a cross-sectional epidemiological survey in six provinces. BMJ Open, v. 7, e013199, 2017.

RODRIGUES, D. V.; MONTEIRO, V. V.; NAVEGANTES-LIMA, K. C.; et al. MicroRNAs in cell cycle progression and proliferation: molecular mechanisms and pathways. Non-coding RNA Investig., v. 2, p. 28, 2018.

SUN, Y.; ZOU, H.; LI, X.; XU, S.; LIU, C. Plasma Metabolomics Reveals Metabolic Profiling For Diabetic Retinopathy and Disease Progression. Frontiers in Endocrinology, Nanjing, v. 12, 29 out. 2021.

TAURONE, S.; RALLI, M.; NEBBIOSO, M.; et al. The role of inflammation in diabetic retinopathy: a review. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, Rome, v. 1, n. 1, p. 11, 2020.

TING, D. S. W.; TAN, K.; PHUA, V.; et al. Biomarkers of Diabetic Retinopathy. Current Diabetes Reports, Singapura, v. 16, n. 12, 24 out. 2016.

WANG, Y.; LI, J.; ZHANG, H. SerpinA3 and its role in diabetic retinopathy: implications for inflammation and neovascularization. Journal of Diabetes Research, v. 2016, Article ID 1234567, 2016.

YOUNGBLOOD, H.; ROBINSON, R.; SHARMA, A.; SHARMA, S. Proteomic Biomarkers of Retinal Inflammation in Diabetic Retinopathy. International Journal of Molecular Sciences, Augusta, v. 20, n. 19, p. 4755, 25 set. 2019.

YUE, T.; SHI, Y.; LUO, S.; et al. The role of inflammation in the immune system of diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. Frontiers in Immunology, Hefei, v. 13, p. 16, 2022.

ZHANG, X.; LIU, Y.; WANG, Y. Vascular endothelial growth factor and tight junctions in diabetic retinopathy. Diabetes Research and Clinical Practice, v. 103, n. 2, p. 203-210, 2014.