

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Oculomics e Imagiologia Ocular: Biomarcadores Retinianos em Doenças Sistémicas

Mariana Matos Salgado

M

2026



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR



***Oculomics* e Imagiologia Ocular: Biomarcadores Retinianos em Doenças Sistémicas**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Mariana Matos Salgado

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: marianasalgado6.6@gmail.com

Orientador: Professor Doutor João Nuno Melo Beirão

Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia – Centro Hospitalar Universitário de Santo António.

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Assinaturas

Mariana Salgado

Assinatura do Estudante

Assinado por: **João Nuno Melo Beirão**
Num. de Identificação: 06957438
Data: 2026.06.06 12:23:07+01'00'



Assinatura do Orientador

Agradecimentos

Ao Professor Doutor João Nuno Melo Beirão pela disponibilidade, orientação e apoio ao longo da realização desta dissertação.

Aos meus pais, pelo amor, apoio incondicional e por estarem sempre presentes ao longo deste percurso.

Aos meus irmãos, pelo incentivo constante e por serem, ao longo da vida, um exemplo a seguir.

À minha família, pelo carinho e apoio ao longo desta etapa.

Aos meus amigos, por todos os momentos partilhados e por tornarem este percurso mais leve.

A todos, o meu sincero obrigado.

Resumo

Introdução: A retina, partilhando a sua origem embriológica e características microvasculares intrínsecas com o cérebro, constitui uma janela *in vivo* e não invasiva privilegiada para o organismo. O conceito emergente de *oculomics* integra dados de imagiologia ocular de alta resolução, como a tomografia de coerência ótica e a angiografia por tomografia de coerência ótica, com ferramentas avançadas de inteligência artificial e *deep learning*, visando a identificação precoce de biomarcadores de doenças sistémicas.

Objetivos: Realizar uma revisão narrativa da literatura sobre o papel da imagiologia retiniana e da inteligência artificial na avaliação de biomarcadores sistémicos, destacando a sua utilidade na deteção precoce, estratificação prognóstica e monitorização de doenças cardiovasculares, metabólicas e neurodegenerativas, e analisar simultaneamente os principais desafios à sua implementação clínica.

Metodologia: Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica através das bases de dados *PubMed*, *ScienceDirect* e *UpToDate*. Incluíram-se artigos originais e de revisão na língua inglesa, publicados entre 2020 e 2025. A análise centrou-se na comparação das alterações anatómicas e microvasculares documentadas e na avaliação do desempenho preditivo dos modelos de inteligência artificial comparativamente aos métodos de cálculo de risco convencionais.

Conclusões: A imagiologia retiniana assistida por inteligência artificial demonstrou capacidade para identificar padrões associados ao risco sistémico antes da manifestação clinicamente evidente da doença. Nas doenças cardiovasculares, métricas relativas à rede microvascular e às lesões isquémicas perivasculares da retina permitem prever a isquemia crónica e demonstram um desempenho promissor na estimativa do *score* de cálcio coronário (área sob a curva de 0.74) e na previsão de eventos adversos *major* (área sob a curva de 0.70-0.77). Nas patologias metabólicas, a retina reflete a disfunção associada à saúde cardiovascular-renal-metabólica, com algoritmos a prever a progressão para doença renal crónica com elevada precisão (área sob a curva 0.86-0.92). No foro neurodegenerativo, a análise do afinamento retiniano e das alterações vasculares tem demonstrado potencial na identificação da doença de *Alzheimer* (área sob a curva até 0.93) e da doença de Parkinson (área sob a curva 0.92), enquanto modelos algorítmicos como o "hiato de idade retiniana" preveem o risco neurológico a longo prazo.

Contudo, a translação destes avanços para a prática clínica exige a mitigação de enviesamentos nos dados e a implementação rigorosa de inteligência artificial explicável, de modo a resolver o problema da "caixa negra" e promover a confiança médica e a interpretabilidade das previsões.

Palavras-chave: Oculomics; Biomarcadores; Imagiologia Ocular; Inteligência Artificial; Doença Sistémica.

Abstract

Introduction: The retina, sharing its embryological origin and intrinsic microvascular characteristics with the brain, constitutes a privileged *in vivo* and non-invasive window into the human body. The emerging concept of oculomics integrates high-resolution ocular imaging data, such as optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography, with advanced artificial intelligence and deep learning tools, aiming at the early identification of systemic disease biomarkers.

Objectives: To conduct a narrative literature review on the role of retinal imaging and artificial intelligence in the assessment of systemic biomarkers, highlighting their utility in the early detection, prognostic stratification, and monitoring of cardiovascular, metabolic, and neurodegenerative diseases, and to simultaneously analyze the main challenges to their clinical implementation.

Methodology: A literature search was conducted using the PubMed, ScienceDirect, and UpToDate databases. Original and review articles written in English, published between 2020 and 2025, were included. The analysis focused on comparing documented anatomical and microvascular changes and on evaluating the predictive performance of artificial intelligence models in comparison with conventional risk calculation methods.

Conclusions: Artificial intelligence-assisted retinal imaging has demonstrated the ability to identify patterns associated with systemic risk before the clinically evident manifestation of disease. In cardiovascular diseases, metrics related to the microvascular network and perivascular ischemic retinal lesions allow the prediction of chronic ischemia and show promising performance in estimating the coronary artery calcium score (area under the curve of 0.74), and in predicting major adverse events, (area under the curve of 0.70–0.77). In metabolic diseases, the retina reflects dysfunction associated with cardiovascular-renal-metabolic health, with algorithms predicting progression to chronic kidney disease with high accuracy (area under the curve of 0.86–0.92). In the neurodegenerative field, the analysis of retinal thinning and vascular changes has shown potential in identifying Alzheimer’s disease (area under the curve of up to 0.93) and Parkinson’s disease (area under the curve of 0.92), while algorithmic models such as the “retinal age gap” predict long-term neurological risk. However, translating these advances into clinical practice requires mitigation of data bias and rigorous implementation of explainable artificial intelligence, in order to address the “black box” problem and promote medical trust and interpretability of predictions.

Keywords: Oculomics; Biomarkers; Ocular Imaging; Artificial Intelligence; Systemic Disease.

Lista de Abreviaturas

AO - Ótica Adaptativa

ApoB - Apolipoproteína B

ASCVD - *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*

AUC - Área Sob a Curva

AUROC - Área Sob a Curva ROC

AVC - Acidente Vascular Cerebral

BHE - Barreira Hematoencefálica

BHR - Barreira Hematorretiniana

CCG - Camada de Células Ganglionares

CCG-CPI - Camada de Células Ganglionares -
Camada Plexiforme Interna

CFNR - Camada de Fibras Nervosas da Retina

CFP - Fotografia Colorida do Fundo Ocular

CGR - Células Ganglionares da Retina

CKM - Síndrome Cardiovascular-Renal-
Metabólico

CNI - Camada Nuclear Interna

CNNs - Redes Neurais Convolucionais

CPI - Camada Plexiforme Interna

DA - Doença de Alzheimer

DCVs - Doenças Cardiovasculares

DL - *Deep Learning*

DM - *Diabetes Mellitus*

DP - Doença de Parkinson

DRC - Doença Renal Crônica

EAM - Enfarte Agudo do Miocárdio

EDSS - Escala Expandida do Estado de
Incapacidade

ELA - Esclerose Lateral Amiotrófica

EM - Esclerose Múltipla

ERG - Eletroretinograma

GMAI - Inteligência Artificial Médica Generalista

HbA1c - Hemoglobina Glicada

HDL-C - Colesterol das Lipoproteínas de Alta
Densidade

HSI - Imagiologia Hiperespectral

HTA - Hipertensão Arterial

IA - Inteligência Artificial

LDL-C - Colesterol das Lipoproteínas de Baixa
Densidade

MACE - Eventos Cardiovasculares Adversos
Major

ML - *Machine Learning*

NMO - Neuromielite Ótica

Non-ASCVD - *Non-Atherosclerotic
Cardiovascular Disease*

OCT - Tomografia de Coerência Ótica

OCTA - Angiografia por Tomografia de
Coerência Ótica

PAMM - Maculopatia Média Aguda Paracentral

Reti-CKD - *Retinal Chronic Kidney Disease*

Reti-CVD - *Retinal Cardiovascular Disease*

RIPLs - Lesões Isquêmicas Perivasculares da
Retina

ROC - Característica de Operação do Recetor

SNC - Sistema Nervoso Central

XAI - Inteligência Artificial Explicável

ZAF - Zona Avascular da Fóvea

Índice

Assinaturas	ii
Agradecimentos	i
Resumo.....	ii
Abstract	iv
Lista de Abreviaturas	vi
Lista de Tabelas	ix
Lista de Figuras.....	x
Introdução	1
Metodologia	3
Oculomics e o Sistema Visual	5
<i>Anatomia e Fisiologia Relevantes da Retina</i>	<i>5</i>
<i>Relação entre Microvasculatura Retiniana e Microcirculação Sistêmica.....</i>	<i>5</i>
Imagiologia Retiniana na Prática Clínica	6
<i>Fotografia de Fundo Ocular.....</i>	<i>6</i>
<i>Tomografia de Coerência Ótica e Angiografia</i>	<i>6</i>
<i>Outras Técnicas Emergentes</i>	<i>7</i>
A Inteligência Artificial e a Transformação da Oculomics	8
<i>A "Caixa Negra" Algorítmica e a Inteligência Artificial Explicável</i>	<i>10</i>
Aplicações Sistêmicas da Oculomics	10
<i>Doenças Cardiovasculares.....</i>	<i>10</i>
Biomarcadores Retinianos na Avaliação do Risco Cardiovascular.....	11
Inteligência Artificial e Translação Clínica na Estratificação Cardiovascular	12

<i>Doenças Metabólicas e Renais</i>	13
Diabetes <i>Mellitus</i> e Biomarcadores Retinianos Neurovasculares	14
Doença Renal Crônica e Estratificação de Risco Cardiovascular-Renal-Metabólico	15
<i>Doenças Neurodegenerativas e do Sistema Nervoso Central</i>	16
Doença de <i>Alzheimer</i> e Declínio Cognitivo	16
Doença de <i>Parkinson</i>	18
Esclerose Múltipla e Esclerose Lateral Amiotrófica	18
<i>Aplicações em Psiquiatria</i>	20
<i>Resumo da Aplicabilidade Clínica</i>	20
Limitações da Revisão e da Evidência Atual	21
Conclusões	22
Perspetivas Futuras	23
Apêndice	25
<i>Tabelas</i>	25
<i>Figuras</i>	28
Bibliografia	31

Lista de Tabelas

Tabela I - Métodos tradicionais vs. IA na avaliação do risco cardiovascular.	25
Tabela II - Biomarcadores retinianos e respetivo significado clínico.....	26
Tabela III - Desempenho de modelos de IA em patologias sistémicas.....	27

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma representativo da pesquisa e seleção bibliográfica.	28
Figura 2 - Imagiologia retiniana multimodal numa mulher saudável de 48 anos. Fotografia do fundo ocular a cores centrada na mácula (A1) e no disco ótico (A2). OCT em corte transversal, ilustrando a delimitação clara das camadas retinianas individuais (B). OCTA da mácula, evidenciando a zona avascular da fóvea (C1), e imagem de OCTA centrada no disco ótico (C2). Fonte: Imagem e legenda retiradas e traduzidas de <i>Zhu et al. (2025)</i> ² publicado na revista <i>Progress in Retinal and Eye Research</i> . Reutilizado sob os termos da licença <i>Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)</i>	29
Figura 3 - Comparação da densidade vascular da retina através de OCTA entre um indivíduo sem doença cardiovascular (grupo <i>Non-Atherosclerotic Cardiovascular Disease (Non-ASCVD)</i> , linha superior) e um doente com doença cardiovascular aterosclerótica (grupo <i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD)</i> , linha inferior). A primeira coluna ilustra a densidade no plexo capilar superficial. A segunda coluna exhibe o mapa de cores correspondente, onde a cor verde representa uma densidade vascular normal (45%–55%); de notar que o doente do grupo ASCVD exhibe uma prevalência significativamente superior de manchas azuis, o que traduz uma nítida rarefação e isquemia microvascular, comparativamente ao indivíduo saudável. Por fim, a terceira coluna foca-se na ZAF. Observa-se uma nítida diminuição da densidade vascular na região imediatamente circundante a esta zona no doente com ASCVD, o que corrobora visualmente a perda e a simplificação das estruturas microvasculares. Retirado de <i>He et al. (2025)</i> ³¹ sob os termos da licença <i>Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)</i>	30

Introdução

Nas últimas décadas, tem-se verificado um crescente interesse na utilização do olho como fonte de informação sobre a saúde a nível sistémico.

Entre as estruturas oculares, a retina assume particular relevância, sendo frequentemente descrita na literatura médica como uma “janela” para o organismo humano ¹ visto que diversas condições sistémicas têm manifestações oculares ao nível desta estrutura. Outra vantagem corresponde à observação direta, não invasiva e *in vivo* da microvasculatura e de tecido nervoso que esta permite ². Historicamente, a observação de alterações retinianas associadas a doenças sistémicas é conhecida há mais de um século, nomeadamente no contexto da Hipertensão Arterial (HTA), doença renal e doença cerebrovascular. Desde então, múltiplos estudos têm demonstrado associações entre alterações estruturais e microvasculares da retina e diversas patologias sistémicas, principalmente Doenças Cardiovasculares (DCVs) e neurodegenerativas ^{2, 3}. Estas observações sustentam a ideia de que alterações retinianas podem refletir processos patológicos sistémicos, potencialmente antes da manifestação clínica evidente da doença ³.

O desenvolvimento e a disseminação de técnicas de imagiologia ocular não invasivas contribuíram significativamente para o avanço desta área ^{2, 3}.

A retinografia digital permite a avaliação detalhada da microvasculatura retiniana, enquanto a Tomografia de Coerência Ótica (OCT) possibilita a análise quantitativa de diferentes camadas da retina com elevada resolução ^{1, 3}. Mais recentemente, a Angiografia por OCT (OCTA) e outras modalidades de imagem ampliaram a capacidade de caracterização estrutural e vascular da retina. Estas tecnologias tornaram possível a identificação e quantificação de potenciais biomarcadores retinianos associados a doenças sistémicas ^{2, 3}. Neste contexto, biomarcadores consistem em características anatómicas, estruturais ou microvasculares mensuráveis de forma objetiva na retina (como a espessura de uma camada nervosa ou a densidade de um vaso) que funcionam como indicadores preditivos ou de diagnóstico para várias patologias do organismo ⁴.

Emergiu assim o conceito de *oculomics*, que descreve o estudo das correlações entre biomarcadores oftálmicos e doenças sistémicas ^{1, 2}. Esta abordagem integra dados clínicos e imagiológicos oculares para compreender melhor a interação entre o olho e outros órgãos, bem como para explorar novas estratégias de rastreio, diagnóstico precoce, estratificação de risco e monitorização de doenças sistémicas ^{1, 3}.

O potencial impacto desta área aumentou consideravelmente também com os recentes avanços nas tecnologias de Inteligência Artificial (IA), sendo que o *Deep Learning* (DL) é atualmente a técnica de *Machine Learning* (ML) mais avançada e utilizada para analisar imagiologia médica ^{1, 3}. Apesar destes avanços e do crescente número de estudos nesta área, a evidência permanece dispersa entre diferentes especialidades médicas e modalidades de imagiologia, dificultando uma visão integrada do papel dos biomarcadores retinianos em doenças sistêmicas.

Assim, a síntese da literatura disponível torna-se relevante para clarificar o potencial clínico da imagiologia retiniana como ferramenta complementar na avaliação sistêmica.

Deste modo, o objetivo desta revisão narrativa é analisar a evidência recente sobre a utilização da imagiologia ocular da retina como fonte de biomarcadores em doenças sistêmicas, com especial foco nas patologias cardiovasculares, metabólicas e neurodegenerativas.

Metodologia

A pesquisa bibliográfica para a seleção dos estudos foi realizada na base de dados *PubMed*.

De forma complementar e para leitura informativa, foram também consultadas as plataformas *ScienceDirect* e *UpToDate*. O *ScienceDirect* foi utilizado estritamente como ferramenta de validação da pesquisa, com o intuito de confirmar que não existiam artigos fulcrais sobre o tema que tivessem sido omitidos pela pesquisa primária no *PubMed*, não tendo os seus resultados integrado a análise qualitativa final. A plataforma *UpToDate* foi consultada exclusivamente para apoio conceptual e enquadramento clínico do tema.

No *PubMed*, a pesquisa foi realizada através da combinação de termos relacionados com a retina, imagiologia ocular, biomarcadores e doenças sistémicas, utilizando a seguinte estratégia:

(retina) AND (OCT OR "optical coherence tomography" OR "fundus photography" OR "retinal imaging") AND (biomarker* OR *oculomics*) AND (cardiovascular OR metabolic OR neurodegenerative).

Foram aplicados filtros relativos ao intervalo temporal (2020–2025) e à língua inglesa. O foco principal da seleção foram estudos que utilizassem técnicas de imagiologia ocular para a identificação de biomarcadores retinianos em patologias sistémicas.

A pesquisa bibliográfica resultou na identificação inicial de 423 artigos.

Numa primeira fase, após a leitura dos títulos, foram excluídos 351 estudos por não se enquadrarem no âmbito clínico desta revisão. Especificamente, foram considerados irrelevantes e excluídos todos os estudos com um foco exclusivamente oftalmológico (sem correlação com doença sistémica), ensaios baseados em modelos animais ou *in vitro*, literatura de natureza puramente técnica (sem aplicação clínica direta ao doente), bem como publicações sem dados originais como editoriais, comentários e cartas ao editor.

Os 72 artigos restantes foram avaliados através da leitura do resumo, o que resultou na exclusão de 42 estudos, por não apresentarem uma associação direta entre alterações retinianas e doenças sistémicas e por não avaliarem biomarcadores imagiológicos.

Os 30 artigos considerados elegíveis foram analisados de forma integral. Foram excluídos os estudos com ausência de dados quantitativos relevantes, ausência de um grupo de controlo adequado, falta de dados clínicos e demográficos de base, omissão na descrição dos protocolos padronizados de aquisição de imagem, ou análise estatística e descrição insuficiente dos resultados.

Após esta seleção, os 26 artigos que cumpriram a totalidade dos critérios foram integrados na síntese qualitativa final. O processo de seleção encontra-se resumido no fluxograma da figura I.

De forma a avaliar e comparar o desempenho dos diversos algoritmos de IA extraídos dos artigos selecionados, a métrica de referência utilizada ao longo desta revisão será a Área Sob a Curva (AUC), calculada a partir da curva de Características de Operação do Recetor (ROC), que origina a métrica AUROC (sendo os termos AUC e AUROC utilizados frequentemente como sinónimos na literatura médica). Esta métrica estatística avalia o desempenho global de um classificador binário, possuindo uma escala que varia entre 0.5 (que indica uma capacidade de distinção nula, equivalente ao acaso) e 1.0 (que representa uma discriminação perfeita entre indivíduos doentes e saudáveis).

Na interpretação clínica destes modelos, valores de AUC entre 0.7 e 0.8 representam um desempenho aceitável a bom, valores entre 0.8 e 0.9 indicam uma excelente precisão, e valores superiores a 0.9 revelam uma capacidade de discriminação excecional.

Oculomics e o Sistema Visual

Anatomia e Fisiologia Relevantes da Retina

O sistema visual é uma parte integrante do Sistema Nervoso Central (SNC), sendo que a partilha de características anatómicas e fisiológicas entre a retina e o tecido cerebral pode ser justificada pela origem embriológica da retina no diencéfalo ⁵.

Anatomicamente, as Células Ganglionares Da Retina (CGR) partilham propriedades biológicas e de sinalização típicas de neurónios centrais e os axónios neuronais da retina ligam-se ao córtex visual através do nervo ótico e das vias visuais centrais ².

Fisiologicamente, o olho possui um “privilégio imunitário” relativo, assegurado pela Barreira Hematorretiniana (BHR), que atua de forma análoga à Barreira Hematoencefálica (BHE) e protege o tecido ocular de inflamações sistémicas ². A homeostasia deste microambiente é mantida pela unidade neurovascular da retina, um sistema altamente integrado e coordenado que é composto por neurónios, células gliais (células de *Müller*, microglia e astrócitos) e elementos vasculares ⁶.

Consequentemente, agressões à integridade desta unidade e quebras da BHR traduzem-se em alterações ao nível das fibras nervosas da retina e no complexo de CGR ^{2, 6}, as quais podem corresponder a indicadores precoces de doenças neurológicas, precedendo ou acompanhando os sintomas neurológicos ⁵.

Relação entre Microvasculatura Retiniana e Microcirculação Sistémica

A nível da microvasculatura retiniana, a rede capilar é estruturada de forma altamente complexa e estratificada para assegurar a enorme exigência metabólica dos tecidos. Esta divide-se tipicamente em três redes anatómicas: o plexo capilar superficial, o plexo capilar intermédio e o plexo capilar profundo ^{6, 7}. As suas alterações estruturais e funcionais podem refletir processos patológicos que ocorrem noutros órgãos, refletindo também a microcirculação sistémica particularmente no contexto cardiovascular e neurológico ^{2, 8}.

Alterações na estrutura e função dos vasos da retina, como a redução do calibre e da densidade, e aumento da tortuosidade, assim como a presença de retinopatia, podem resultar de hipóxia tecidual, aterosclerose ^{6, 7}, inflamação sistémica, disfunção endotelial e até de comorbilidades cardiovasculares associadas. Certos parâmetros e características como calibre vascular, tortuosidade dos vasos e alterações vasculares da retina demonstraram estar associados a DCVs, risco de Acidente Vascular Cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca ^{2, 8}.

A imagiologia retiniana e a extração destes parâmetros surgiram, portanto, como possível ferramenta não invasiva de estratificação de risco e avaliação de doenças sistêmicas ².

Imagiologia Retiniana na Prática Clínica

As técnicas de imagiologia ocular são modalidades de imagiologia de fácil utilização, rápida aquisição e não invasivas, que têm beneficiado de uma evolução tecnológica significativa, o que expandiu as suas aplicações para além do seu papel exclusivamente oftalmológico ⁹, consolidando o ramo da *oculomics* ². Estas técnicas incluem fotografia do fundo ocular, OCT e OCTA.

Uma representação integrada da anatomia normal da retina através destas três principais modalidades pode ser observada na Figura 2.

Fotografia de Fundo Ocular

A técnica de imagiologia mais utilizada para rastreio corresponde à fotografia do fundo ocular a cores, cujo desenho ótico se baseia no princípio da oftalmoscopia indireta monocular, utilizando a pupila como via de iluminação e captação de imagem. É um método acessível e amplamente estabelecido na prática clínica ¹⁰.

É utilizada para a avaliação de alterações qualitativas como hemorragias, exsudatos e microaneurismas, cruzamentos arteriovenosos, estreitamentos arteriolares focais, rolhas venosas e manchas algodinosas ¹¹. Ao nível da avaliação quantitativa, que incide sobre parâmetros como tortuosidade e o calibre dos vasos da retina, os protocolos padronizados focam-se tipicamente nas seis maiores arteríolas e vénulas emergentes do disco ótico (avaliadas nas chamadas Zonas B e C). A partir destas, calculam-se métricas cardiovasculares fundamentais (como o equivalente arteriolar retiniano central, o equivalente venular retiniano central e o seu rácio) ^{2, 10}.

Através da digitalização de imagem e da aplicação de algoritmos de IA, tem sido possível extrair parâmetros geométricos da rede vascular (como a dimensão fractal e o índice de complexidade da ramificação vascular ¹⁰) para a previsão do risco cardiovascular global e envelhecimento biológico (conhecido como hiato de idade retiniana) ².

Tomografia de Coerência Ótica e Angiografia

A **OCT** consiste numa técnica de imagiologia de alta resolução baseada na interferometria de baixa coerência, que funciona como uma biópsia ótica não invasiva *in vivo* e em tempo real da retina ².

Esta técnica foi introduzida pela primeira vez em 1991 e permite, através da utilização de ondas de luz, uma avaliação tridimensional da retina, em corte transversal e camada a camada ^{8, 9}. O seu desenvolvimento recente para as variantes *Spectral-Domain* e *Swept-Source* permitiu aumentar substancialmente a velocidade de aquisição e a resolução axial. Estas capacidades permitiram diversos avanços na avaliação da microestrutura da retina, permitindo visualizar e quantificar com precisão micrométrica, por exemplo, a espessura das subcamadas da retina (nomeadamente a camada de fibras nervosas e a Camada De Células Ganglionares (CCG)) (característica quantitativa) e a sua refletividade (característica qualitativa), tornando a OCT uma das principais técnicas no estudo de biomarcadores estruturais associados à neurodegeneração e patologia sistémica ².

A **OCTA**, introduzida em 2014 ⁹, corresponde à extensão funcional da OCT. Consiste numa técnica que permite a visualização tridimensional e de alta resolução da rede capilar da retina e da coróide, detetando o movimento dos eritrócitos sem necessidade de injeção intravenosa de contraste ².

Fornece, assim, mapas de fluxo de alta resolução que se assemelham a angiogramas, permitindo uma visualização detalhada da rede microvascular de forma totalmente não invasiva ⁸.

A sua principal vantagem clínica reside na capacidade de estratificar a vasculatura retiniana nos seus diferentes leitos anatómicos como o plexo capilar superficial, o plexo capilar profundo e a coriocapilar. Isto possibilita a avaliação quantitativa de métricas fundamentais como a densidade vascular e a área da Zona Avascular da Fóvea (ZAF), frequentemente alteradas em patologias isquémicas e metabólicas ⁷.

Contudo, a sua interpretação clínica exige atenção à possível presença de artefactos de movimento ou de projeção vascular.

Outras Técnicas Emergentes

A inovação contínua em imagiologia ocular tem permitido o desenvolvimento de novas tecnologias capazes de fornecer avaliações retinianas mais especializadas:

Imagiologia Hiperespectral (HSI): uma tecnologia ótica emergente que capta um largo espectro de luz, permitindo a identificação da assinatura molecular específica de tecidos ou depósitos patológicos (como a proteína β -amiloide associada à Doença de *Alzheimer* (DA)) de forma não invasiva.

Imagiologia de Ultra-Amplo Campo: Captura imagens do fundo ocular num campo de visão alargado (até 200 graus), permitindo identificar precocemente lesões isquémicas e alterações vasculares na periferia da retina que escapam às avaliações maculares padrão ².

Ótica Adaptativa (AO): Esta tecnologia compensa ativamente as aberrações óticas naturais do olho humano, alcançando resoluções à escala celular. Permite medições morfológicas como o rácio parede-lúmen, que se revelou um biomarcador quantitativo muito sensível da remodelação vascular em doentes com HTA e doença arterial coronária.

OCT de Comprimento de Onda Visível e Oximetria: A integração da oximetria com OCT permite mapear o estado metabólico quantificando os níveis de oxigenação intraluminal, o que constitui um biomarcador promissor na deteção de isquemia e *stress* oxidativo, uma vez que as alterações na oxigenação vascular precedem frequentemente as manifestações anatómicas ².

A Inteligência Artificial e a Transformação da *Oculomics*

O desenvolvimento da *oculomics* foi profundamente impulsionado pela introdução da IA na análise de imagens retinianas.

A IA é um ramo da ciência computacional dedicado ao desenvolvimento de sistemas capazes de executar tarefas que, em contexto humano, requerem raciocínio, aprendizagem e reconhecimento de padrões. Neste âmbito, a IA opera primariamente através do ML, um subcampo constituído por algoritmos que aprendem a partir de exemplos, detetando padrões e estabelecendo correlações sem a necessidade de programação manual explícita ^{2,3}.

O DL, por sua vez, constitui uma subcategoria avançada de ML cuja arquitetura mimetiza o processamento funcional do SNC ^{1,4}.

Tendo por base uma arquitetura composta por redes neuronais artificiais com múltiplas camadas, esta estrutura complexa permite extrair autonomamente características relevantes a partir de grandes volumes de dados, incluindo imagens médicas, identificando padrões altamente complexos e procedendo à sua classificação com elevados níveis de precisão ³.

Tradicionalmente, os modelos de DL utilizados na oftalmologia baseiam-se em Redes Neuronais Convolucionais (CNNs), que são arquiteturas especificamente desenhadas para extrair hierarquicamente características das imagens, mimetizando a forma como o sistema visual humano processa a informação ^{2,10}.

Mais recentemente, a evolução tecnológica permitiu uma transição para arquiteturas baseadas em mecanismos de atenção, como os *vision transformers*, que processam imagens como sequências, capturando relações contextuais globais com maior eficácia do que a extração localizada das CNNs. O estado da arte atual é marcado pelo surgimento de modelos fundacionais, como o *RETFound*. Estes consistem em modelos de IA pré-treinados em milhões de imagens não rotuladas, através das quais

adquirem um conhecimento geral e robusto da anatomia ocular. A sua grande vantagem metodológica reside no facto de poderem ser posteriormente adaptados para prever múltiplas doenças sistémicas exigindo apenas uma quantidade reduzida de dados adicionais ^{2, 10}.

Esta versatilidade representa um passo decisivo na transição de modelos de diagnóstico isolados (em que um algoritmo é treinado exclusivamente para detetar uma única doença) para a Inteligência Artificial Médica Generalista (GMAI). Na sua essência, a GMAI descreve sistemas globais capazes de raciocinar e realizar diversas tarefas clínicas distintas de forma simultânea, desde o rastreio oftalmológico à predição de risco cardiovascular, sem necessidade de treino específico prévio para cada uma delas, aproximando-se do raciocínio clínico integrativo e da avaliação multidisciplinar inerentes à prática médica ^{2, 3}.

A aplicação metodológica da IA na extração de dados da retina e cruzamento com doenças sistémicas pode ser estruturada em três eixos preditivos principais:

Estimativa de fatores de risco tradicionais: em que a IA é usada para identificar variáveis demográficas e sistémicas gerais a partir do fundo ocular, como a idade biológica, o sexo e a pressão arterial, estabelecendo uma correlação fisiológica entre a geometria vascular e o envelhecimento orgânico.

Substituição de biomarcadores sistémicos: em que a IA é usada para atuar como alternativas não invasivas a exames dispendiosos, conseguindo, por exemplo, prever o *score* de cálcio na artéria coronária (normalmente medido por tomografia computadorizada) ^{2, 3} com modelos de DL a alcançarem AUC de 0.74 na previsão geral de cálcio coronário e uma AUC de 0.83 na identificação específica de doentes de alto risco (com scores de cálcio superiores a 100) apenas através da análise de fotografias da retina ¹.

Deteção direta de patologias: em que a IA é usada para classificar indivíduos em indivíduos saudáveis ou doentes com patologias sistémicas específicas. Adicionalmente, quando os algoritmos integram retinografias com dados clínicos ou fatores de risco, criam-se modelos híbridos multimodais que demonstram uma eficácia preditiva ampliada ³. Como exemplos promissores, algoritmos recentes detetam a DA e a Doença de *Parkinson* (DP) com elevada precisão (AUC de 0.93 e 0.92, respetivamente) ^{2, 12}. Modelos semelhantes preveem o risco cardiovascular, a Diabetes *Mellitus* (DM) tipo 2 e a Doença Renal Crónica (DRC) com desempenhos superiores face à avaliação puramente clínica (AUC até 0.93) ⁴. Adicionalmente, na oncologia e patologia, modelos de DL conseguem prever mutações genéticas tumorais e identificar os seus subtipos diretamente a partir de imagens histológicas com uma precisão de 97% ^{13 14}.

A "Caixa Negra" Algorítmica e a Inteligência Artificial Explicável

Apesar do alto desempenho preditivo dos modelos de DL, a sua implementação é frequentemente condicionada pela opacidade algorítmica, inerente à sua natureza de "caixa negra". Embora as redes neurais possibilitem uma elevada precisão diagnóstica, a ausência de interpretabilidade clínica do raciocínio subjacente suscita reservas éticas e compromete a confiança por parte dos profissionais de saúde e dos doentes ².

Para mitigar esta limitação, desenvolveu-se o campo da Inteligência Artificial Explicável (XAI) ou IA interpretável, cujo objetivo consiste em tornar o processo analítico dos modelos computacionais clinicamente interpretável ^{2, 15}. Os métodos *post-hoc* mais amplamente utilizados são os Mapas de Ativação de Classes e a sua variante *Gradient-weighted Class Activation Mapping* ¹⁵. Funcionando de forma análoga a um exame imagiológico com contraste, estas são ferramentas de XAI que geram mapas de calor sobrepostos à imagem retiniana original, destacando a vermelho as áreas anatómicas específicas (como as ramificações microvasculares ou o disco ótico) que mais influenciaram a decisão do algoritmo ².

Mais recentemente, com o intuito de maximizar a robustez clínica e a aceitação por parte dos médicos, têm sido integradas redes baseadas em raciocínio sequencial. Estas consistem em modelos de linguagem de grande escala que geram e apresentam um raciocínio lógico, passo a passo, antes de fornecer o diagnóstico final ². Deste modo, o modelo elucida, de forma estruturada e sequencial, os pressupostos clínicos que ligam as alterações retinianas identificadas à patologia sistémica prevista.

Aplicações Sistémicas da *Oculomics*

Doenças Cardiovasculares

As DCVs continuam a ser a principal causa de mortalidade a nível global, sendo responsáveis por cerca de 32% de todos os óbitos a nível mundial ¹³. Afetando uma proporção tão vasta da população e associando-se a um elevado impacto clínico e socioeconómico, a procura por biomarcadores não invasivos de estratificação de risco constitui uma prioridade clínica ².

Apesar dos diversos avanços terapêuticos e diagnósticos, frequentemente o diagnóstico destas patologias não é efetuado até à ocorrência de eventos agudos, como Enfarte do Miocárdio (EAM) ou AVC, reforçando a necessidade de estratégias de deteção precoce, baseadas em biomarcadores acessíveis e não invasivos ^{16, 17}.

Devido às características previamente descritas da retina, como a sua rede microvascular e possibilidade de visualização direta da microcirculação, esta constitui um modelo acessível da microcirculação sistémica. Processos ateroscleróticos, inflamatórios e alterações hemodinâmicas que estão na base das DCVs, induzem também alterações a nível da microvasculatura retiniana ^{8, 17}.

Estudos populacionais demonstraram que a análise de Fotografia Colorida do Fundo Ocular (CFP) assistida por IA consegue prever o *score* de cálcio na artéria coronária e o risco de EAM com um desempenho comparável, e por vezes complementar, a calculadoras de risco clínico tradicionais, como o *Framingham Risk Score* e as *Pooled Cohort Equations* ⁴.

Estes algoritmos de DL atingem uma AUC de 0.74 na predição do *score* de cálcio coronário, e valores de AUC entre 0.70 e 0.77 na previsão do risco de Eventos Cardiovasculares Adversos *Major* (MACE) a longo prazo ^{2, 18}.

A Tabela I sumariza as principais diferenças, vantagens e limitações entre as abordagens de risco clínico convencionais e os novos modelos preditivos baseados em IA aplicada à imagiologia da retina, na avaliação do risco cardiovascular.

Biomarcadores Retinianos na Avaliação do Risco Cardiovascular

A disfunção microvascular e endotelial, central na fisiopatologia das DCVs, pode ser avaliada de forma não invasiva na retina através de parâmetros como o calibre vascular, a geometria vascular e sinais de retinopatia.

Alterações como estreitamento arteriolar, dilatação venular, alterações da geometria vascular e do rácio arteríola/vénula têm sido associadas à remodelação ventricular esquerda, disfunção sistólica e diastólica, e ao desenvolvimento futuro de insuficiência cardíaca, mesmo em indivíduos sem fatores de risco cardiovasculares tradicionais. Estes achados sugerem que a retina pode refletir fases subclínicas de doença sistémica ⁸.

A OCT permitiu identificar alterações estruturais específicas da retina associadas a DCVs, nomeadamente alterações na espessura da Camada de Fibras Nervosas da Retina (CFNR).

Em doentes com doença arterial coronária, uma extensa meta-análise recente ¹⁹ quantificou o impacto destas alterações isquémicas, com reduções significativas na densidade vascular dos plexos capilares superficial e profundo (diminuições entre 1,28% e 6,38% no plexo capilar superficial, e entre 2,27% e 8,11% no plexo capilar profundo) diminuição da espessura da CFNR (diminuição média de 3,11 μ m) e da espessura da coróide subfoveal (diminuição média de 58,79 μ m), bem como um alargamento

mensurável da ZAF (aumentou em média 52,73 μm^2 nestes doentes) ^{11, 19}. A tradução visual desta isquemia e perda de densidade no plexo capilar superficial pode ser observada na Figura 3.

É relevante destacar as Lesões Isquémicas Perivasculares Da Retina (RIPLs), que correspondem a lesões crónicas da retina média resultantes de hipoperfusão ao nível dos plexos capilares profundos. São identificáveis por OCT e caracterizam-se por diminuição da espessura da Camada Nuclear Interna (CNI) e deslocamento da camada plexiforme externa ²⁰.

As RIPLs distinguem-se de lesões agudas, como a Maculopatia Média Aguda Paracentral (PAMM), por serem crónicas, tendencialmente assintomáticas e irreversíveis, o que as torna particularmente relevantes como biomarcadores de doença sistémica crónica subclínica. Por contraste, a PAMM representa uma manifestação isquémica aguda, geralmente transitória, sendo por isso menos adequada como marcador estrutural permanente de doença sistémica crónica ⁷.

Evidência recente demonstra que indivíduos portadores de RIPLs apresentam um risco significativamente aumentado, cerca de duas vezes superior, de morbilidade cardiovascular. A prevalência destas lesões tem sido fortemente associada a HTA, estenose da artéria carótida, fibrilhação auricular, AVC e história de EAM, sugerindo um elevado valor clínico na predição de MACE ⁷.

No entanto, o seu verdadeiro valor clínico na predição de MACE é atualmente alvo de debate ²⁰. A utilidade destas lesões como ferramenta de rastreio é limitada pela sua baixa sensibilidade, uma vez que se encontram ausentes em cerca de 44% dos indivíduos com DCVs. Assim, embora as RIPLs reflitam patologia microvascular e isquemia retiniana local, a sua adoção como biomarcador seguro na estratificação de risco cardiovascular carece de validação através de estudos longitudinais ²⁰.

Inteligência Artificial e Translação Clínica na Estratificação Cardiovascular

A relação entre a retina e as DCVs não se limita à avaliação estrutural isolada, a sua integração com biomarcadores sistémicos reforça significativamente a capacidade preditiva global. Diversos marcadores bioquímicos, especialmente os relacionados com o metabolismo lipídico como o Colesterol das Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDL-C), a Apolipoproteína B (ApoB) e a Lipoproteína(a) apresentam associações consistentes com as DCVs e correlações estreitas com alterações retinianas. Demonstrou-se, por exemplo, que níveis mais elevados de colesterol estão associados à diminuição da espessura de camadas retinianas como a CFNR e o epitélio pigmentar da retina. Em simultâneo, perfis lipídicos anómalos, como hipercolesterolemia ou níveis reduzidos de Colesterol das Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL-C), estão associados a uma perda significativa da densidade vascular e a um

aumento da tortuosidade arterial na retina ^{10, 21}. Em conjunto, estes achados reforçam fortemente a ligação entre dislipidemia, disfunção microvascular, lesão endotelial e neurodegeneração retiniana ¹⁹. A combinação de parâmetros retinianos com biomarcadores circulantes otimiza a precisão dos modelos de risco cardiovascular, impulsionando o desenvolvimento de ferramentas preditivas robustas que evidenciam o potencial da *oculomics* ¹⁷.

Adicionalmente, a integração com IA permite automatizar a detecção de padrões retinianos, facilitando a estratificação de risco e possibilitando aplicações em contextos de rastreamento populacional e telemedicina ^{8, 16}. Um exemplo paradigmático desta translação clínica é o algoritmo *Retinal Cardiovascular Disease* (Reti-CVD), recentemente validado em ensaios clínicos regulamentados e grandes coortes populacionais, incluindo mais de 47.000 indivíduos ⁴. Este sistema prevê a presença de cálcio na artéria coronária a partir de imagens da retina com uma AUC de 0.74, demonstrando uma capacidade de estratificação de risco cardiovascular robusta e equiparável aos biomarcadores clínicos estabelecidos ².

Contudo, importa salientar que, apesar das associações consistentes, a evidência atual é predominantemente observacional, apresentando heterogeneidade metodológica e ausência de padronização. Por este motivo, ainda não é possível estabelecer relações causais definitivas, sendo estritamente necessária uma validação adicional em estudos longitudinais e multicêntricos ^{16, 17}.

Doenças Metabólicas e Renais

A fronteira clínica entre a patologia cardiovascular, o metabolismo e a função renal é cada vez mais tênue, uma vez que estas entidades partilham vias fisiopatológicas sistêmicas onde a disfunção microvascular e a inflamação de baixo grau assumem um papel central. Para dar resposta a esta interligação, estabeleceu-se o conceito clínico emergente de Síndrome Cardiovascular-Renal-Metabólico (CKM), que descreve a complexa interação entre fatores de risco como a obesidade, a DM, a DRC e o sistema cardiovascular ^{2, 21}. O dano metabólico contínuo induz inflamação, stress oxidativo e disfunção endotelial à escala sistémica. Visto que o coração, os rins e a retina partilham uma profunda dependência de redes microvasculares de alta precisão, o *stress* metabólico ataca estes órgãos em simultâneo, tornando o olho um espelho fidedigno do declínio multiorgânico.

Na fase precoce do síndrome CKM (estádios 1 e 2, caracterizados por alterações subclínicas nos perfis lipídico, glicémico ou tensional), já é possível identificar por OCTA reduções significativas na espessura retiniana e na densidade vascular perifoveal e parafoveal ²¹. Estes achados indicam que a integridade

neurovascular da retina é afetada precocemente pela desregulação metabólica, muitas vezes de forma dose-dependente ²¹.

Diabetes *Mellitus* e Biomarcadores Retinianos Neurovasculares

A DM é uma das principais patologias metabólicas com repercussões microvasculares e neurodegenerativas a nível ocular, sendo a retinopatia diabética a sua complicação oftalmológica mais relevante. Esta engloba processos fisiopatológicos complexos como o aumento da permeabilidade vascular, áreas de hipoperfusão capilar, formação de microaneurismas, dano endotelial e neurodegeneração retiniana. Esta condição associa-se um elevado impacto clínico e socioeconómico, visto que permanece uma das causas mais importantes de perda visual ²².

Comparativamente à observação fundoscópica convencional, a imagiologia ocular permite uma avaliação mais detalhada e quantitativa destas alterações, pelo que tem assumido um papel crescente na deteção precoce e monitorização da doença ^{22, 23}.

Algoritmos de DL aplicados a imagens retinianas permitem rastrear a retinopatia diabética e prever a incidência de DM tipo 2 a cinco anos. Num estudo longitudinal de larga escala, que avaliou uma coorte de mais de 10.000 indivíduos, este modelo demonstrou uma eficácia preditiva com uma AUC de 0.84 ¹³. Os primeiros sistemas autónomos de diagnóstico aprovados para uso clínico tiveram na sua génese a aplicação de CNNs e de modelos recentes baseados em *vision transformers*, estando a ser estrategicamente implementados nos cuidados de saúde primários e em contextos de rastreio comunitário em países como os Estados Unidos e Singapura ².

Adicionalmente, quando os algoritmos de imagem são aplicados a modalidades de alta resolução, como a AO, torna-se possível detetar à escala celular sinais precoces de disfunção arteriolar, incluindo remodelamento capilar, em indivíduos com pré-diabetes antes do desenvolvimento de qualquer sintomatologia ^{2, 4}.

Estudos recentes demonstraram que alterações imagiológicas podem surgir antes da retinopatia diabética clinicamente evidente ⁹. A nível microvascular, regista-se uma redução significativa da densidade vascular nos plexos capilares superficial e profundo, bem como uma tendência para o alargamento da área da ZAF, que se agravam progressivamente com a duração da doença. Simultaneamente, verifica-se uma redução na espessura da CCG e da CFNR nestas fases precoces. Estes achados sugerem um envolvimento neurovascular concomitante, sustentando a hipótese de que a neurodegeneração retiniana pode anteceder o dano microvascular. Por outro lado, não se observaram correlações significativas entre estes parâmetros de OCTA e os valores de Hemoglobina Glicada

(HbA1c), sugerindo que os biomarcadores retinianos refletem melhor a duração e progressão microvascular da DM do que o controlo glicémico a curto prazo ²³.

Num estudo com grande dimensão amostral ²², a análise automatizada de imagens através de algoritmos de IA permitiu extrair múltiplos parâmetros quantitativos de OCTA que se associaram significativamente à DM e à gravidade da retinopatia diabética. Métricas extraídas por estes algoritmos, como o índice de diâmetro e de complexidade vascular, aliados à densidade capilar e à espessura média da CFNR na região macular, permitiram discriminar eficazmente entre indivíduos diabéticos e não diabéticos, bem como entre formas graves e não graves da doença. É de destacar que a consistência clínica destes achados se manteve mesmo após a aplicação de métodos estatísticos para o ajuste de múltiplos fatores sistémicos confundidores, como a idade, o sexo, a glicose, a creatinina, o ácido úrico e a hemoglobina ²².

No conjunto, os dados disponíveis sugerem que a imagiologia ocular, particularmente através da OCT e OCTA, permite identificar biomarcadores retinianos estruturais e microvasculares úteis para a deteção precoce, avaliação de gravidade e monitorização da DM e da retinopatia diabética. Entre os biomarcadores mais promissores destacam-se a densidade vascular, os parâmetros da ZAF e a espessura neurológica da CCG e da CFNR ^{22, 23}.

Doença Renal Crónica e Estratificação de Risco Cardiovascular-Renal-Metabólico

No âmbito da nefrologia, a DRC desenvolve-se frequentemente de forma assintomática e silenciosa ⁴. O leito vascular coroideu e retiniano demonstrou ser um marcador estrutural fidedigno da vasculatura renal ². Estudos transversais comprovaram que o afinamento da CFNR e, particularmente, a diminuição da espessura da coroide estão associados a níveis reduzidos da taxa de filtração glomerular estimada, maior grau de proteinúria e níveis alterados de cistatina C, refletindo disfunção endotelial sistémica. Através do recurso a modelos multimodais de IA como o desenvolvimento do *score Retinal Chronic Kidney Disease* (Reti-CKD) ou a avaliação do hiato de idade retiniana, a extração de parâmetros da retina permite atualmente uma estratificação não invasiva e promissora do risco de progressão para insuficiência renal ^{2, 4}.

A evidência atual corrobora esta precisão clínica, com meta-análises ⁴ e coortes de larga escala ² a reportarem valores de AUC entre 0.86 e 0.92 para a deteção e previsão de incidência de DRC baseada exclusivamente em fotografias do fundo ocular ².

Doenças Neurodegenerativas e do Sistema Nervoso Central

No âmbito das patologias neurológicas, a unidade neurovascular da retina, cuja complexidade celular foi previamente abordada, assume um papel de particular destaque. É esta estrutura que garante o acoplamento neurovascular, assegurando a resposta dinâmica do fluxo sanguíneo local às exigências metabólicas neuronais. A disfunção deste mecanismo é uma característica patológica precoce e unificadora em diversas doenças do sistema nervoso central ⁶. Além destas semelhanças estruturais, a integridade da BHR mimetiza funcionalmente a BHE, permitindo que a disfunção endotelial sistêmica e o dano inflamatório sejam precocemente detetados a nível ocular ²⁴.

Doença de *Alzheimer* e Declínio Cognitivo

Na DA, a causa mais comum de demência, os achados patológicos clássicos (acumulação de proteína β -amiloide e emaranhados neurofibrilares de proteína Tau hiperfosforilada) ocorrem *in vivo* nos tecidos retinianos, frequentemente precedendo as manifestações clínicas neurológicas ²⁵. A neurodegeneração na DA traduz-se pela diminuição significativa da espessura da CFNR, da CCG e por degeneração macular.

Estudos recentes demonstram que o afinamento destas camadas internas se correlaciona fortemente com a atrofia do hipocampo e do córtex entorrinal, áreas cerebrais criticamente afetadas na patologia. Adicionalmente, verifica-se uma redução sistêmica da espessura da coroide nos doentes com DA e défice cognitivo ligeiro, bem como uma correlação direta entre o volume macular e o volume cerebral total ²⁶.

A par das alterações estruturais, a avaliação microvascular por OCTA tem revelado uma diminuição da densidade vascular macular e o alargamento da ZAF. De forma notável, estas anomalias da microcirculação retiniana correlacionam-se diretamente com a atrofia do lobo temporal medial e com o declínio cognitivo ¹². A fisiopatologia subjacente a este défice perfusional parece ser impulsionada pela deposição de β -amiloide nas paredes vasculares retinianas. Este processo patológico rompe as *tight junctions* endoteliais mimetizando a angiopatia amiloidótica cerebral e sequestra o fator de crescimento endotelial vascular, reduzindo o fluxo sanguíneo local ²⁴. Esta cascata de isquemia e neurodegeneração faz-se acompanhar por sinais de neuroinflamação retiniana, identificáveis na imagiologia como a proliferação de focos hiperrefletivos (que correspondem a agregados de microglia ativada). Consequentemente, o dano anatómico e inflamatório reflete-se em alterações funcionais detetáveis precocemente, como o atraso nos potenciais evocados visuais e a diminuição da amplitude no Eletroretinograma (ERG) padrão, que complementam e validam os achados imagiológicos ²⁶.

Para além da identificação anatómica destas alterações estruturais, a introdução de algoritmos de DL tem potenciado o rastreio da DA. Modelos de IA treinados com CFP demonstraram uma capacidade de deteção de demência associada à DA com valores de AUC até 0.93 ⁴.

Estes algoritmos revelaram-se ainda capazes de diferenciar doentes com positividade para a proteína β -amiloide, alcançando uma AUC entre 0.73 e 0.85 ². A análise do processo de decisão destas redes neuronais, através de mapas de saliência, evidencia que a IA baseia as suas predições focando-se predominantemente na microvasculatura retiniana e no disco ótico, o que corrobora o papel dos vasos retinianos como espelho da saúde cerebral ¹⁵.

O avanço da IA aplicada à *oculomics* permitiu ainda o desenvolvimento de modelos *ensemble* trilaterais de DL que, utilizando imagens de OCT, superam a capacidade dos modelos estatísticos tradicionais na deteção de DA e défice cognitivo ligeiro. Enquanto os modelos convencionais não ultrapassam uma AUC entre 0.71 e 0.75, esta arquitetura atinge uma AUC de 0.91, o que atesta a sua superioridade e robustez clínica ¹².

Através da análise quantitativa da OCTA mediada por IA, demonstrou-se também que estas anomalias microvasculares estão significativamente associadas à presença da variante genética de alto risco, o alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E ²⁷.

Adicionalmente, técnicas que avaliam a motilidade ocular, focadas na análise de disfunções sacádicas (como fixações e latência de resposta) e inovações como a HSI para deteção ótica de β -amiloide sem recurso a marcadores ²⁴ constituem uma via emergente que, combinada com ML, apresenta elevada precisão na deteção de défices cognitivos precoces associados à DA ²⁸.

Apesar destes resultados promissores alcançados na deteção da patologia, é fundamental sublinhar que a evidência atual se foca essencialmente na identificação de alterações em indivíduos já diagnosticados ou com declínio cognitivo estabelecido.

Até à data, são escassos os estudos com validação longitudinal que demonstrem a verdadeira capacidade destes algoritmos para prever a incidência futura da DA em populações ainda assintomáticas ^{2,4}.

Adicionalmente, embora o modelo de DL focado na avaliação da DA (e que atinge uma AUC de 0.93) apresente um elevado desempenho, o seu desenvolvimento tem limitações como a dimensão reduzida do conjunto de dados de treino, a imprevisibilidade de desempenho em coortes diferentes ao qual foi testado e o risco de potenciais imprecisões no diagnóstico clínico que serviu de base aos dados ⁴.

Doença de *Parkinson*

Na DP, a perda de células dopaminérgicas da retina traduz-se clinicamente por alterações como a redução da sensibilidade ao contraste. Em termos estruturais, a avaliação por OCT revela um afinamento significativo da CCG e da Camada Plexiforme Interna (CPI). A nível microvascular, a OCTA tem demonstrado que os doentes com DP apresentam reduções na densidade vascular e um aumento da tortuosidade dos vasos ¹².

A IA tem maximizado a extração destes biomarcadores. O uso de CNNs aplicadas a imagens de OCT alcançou desempenhos de excelência na deteção de DP, com valores de AUC de 0.92, uma sensibilidade de 100% e uma especificidade a rondar os 85% ¹². Outro biomarcador inovador derivado da aplicação de IA a retinografias é o hiato de idade retiniana, que corresponde à diferença entre a idade biológica da retina, prevista pelo algoritmo, e a idade cronológica do doente. A evidência demonstra que cada aumento de um ano neste hiato está associado a um risco 10% superior de desenvolver DP no futuro, consolidando a utilidade de *oculomics* na predição de risco neurológico a longo prazo ².

Recentemente, a investigação tem destacado também o envolvimento da retina externa na DP. O afinamento da camada plexiforme externa e nuclear externa tem sido correlacionado *in vivo* (nomeadamente em modelos animais transgénicos) com a acumulação patológica de agregados de α -sinucleína e com a degeneração dos fotorreceptores ²⁹.

Funcionalmente, a disfunção da visão cromática é um marcador precoce muito sensível, podendo preceder os sintomas motores em mais de uma década, sendo particularmente detetável na fase prodrómica em indivíduos com Distúrbio Comportamental Idiopático do Sono de Movimentos Oculares Rápidos ²⁹. Adicionalmente, estudos eletrofisiológicos documentam que estes défices de transmissão de sinal ao córtex visual melhoram com a administração de levodopa ²⁶, e a ocorrência de alucinações visuais nestes doentes foi associada a uma menor sensibilidade ao contraste e, curiosamente, a um espessamento da camada de fotorreceptores ⁵.

Esclerose Múltipla e Esclerose Lateral Amiotrófica

Na Esclerose Múltipla (EM), uma patologia desmielinizante crónica do SNC, documenta-se de forma consistente o afinamento da CFNR peripapilar e do complexo que engloba a CCG e a CPI (complexo CCG-CPI). Anatomicamente, a CCG contém os corpos celulares responsáveis por transmitir os sinais visuais ao cérebro, enquanto a CPI atua como o seu principal local de conexão sináptica. Na prática imagiológica, estas duas subcamadas são quantificadas em conjunto como um único complexo

anatômico (CCG-CPI) devido ao baixo contraste ótico entre ambas nas imagens de OCT, o que impossibilita frequentemente a sua segmentação individual com precisão.

Estas alterações retinianas estão associadas à atrofia cerebral global e ao declínio cognitivo ¹². A aplicação de algoritmos de ML, como classificadores *ensemble* e redes neurais recorrentes, a dados extraídos por OCT, demonstrou utilidade não só no diagnóstico da doença (alcançando valores de AUC entre 0.82 e 0.88), mas também na predição a longo prazo da progressão da incapacidade nestes doentes ².

Um aspeto crucial da imagiologia atual apoiada por IA é a sua capacidade de diagnóstico diferencial. Historicamente desafiante devido à sobreposição clínica (nomeadamente a apresentação sob a forma de nevrite ótica), a distinção entre a EM e a Neuromielite Ótica (NMO) é agora facilitada pela extração de parâmetros da OCT e OCTA. A NMO apresenta uma redução significativamente mais severa e difusa da espessura da CFNR e do complexo CCG-CPI, em contraste com a atrofia predominantemente temporal observada na EM. A nível microvascular, a NMO evidencia também uma menor densidade vascular macular e peripapilar, bem como uma redução da área da ZAF. Além do diagnóstico diferencial, a *oculomics* permite monitorizar o prognóstico funcional destes doentes. Métricas como a redução da densidade vascular no plexo capilar superficial e o afinamento da CFNR têm demonstrado uma forte correlação com a duração da doença e com o agravamento da incapacidade neurológica (quantificada clinicamente através da Escala Expandida do Estado de Incapacidade - EDSS) ⁹. A EDSS consiste num método de avaliação clínica utilizado para quantificar a progressão da incapacidade nestes doentes, medindo o grau de compromisso de diversas funções neurológicas como a função motora, a coordenação e as vias sensoriais ²⁵.

De forma análoga, investigações recentes em doentes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), a principal patologia do neurónio motor, revelaram que a doença também tem impacto sistémico na retina, traduzindo-se num afinamento mensurável da CFNR e da CCG através de imagiologia assistida por IA ¹². Na ELA, a avaliação estende-se também a outras alterações estruturais (como o afinamento da CNI), com a *oculomics* a demonstrar que a análise dos movimentos sacádicos revela disfunções oculomotoras prevalentes (como intrusões de ondas quadradas e défices na perseguição sacádica) que se associam significativamente ao estadio da doença, permitindo inclusive distinguir padrões neurológicos diferentes entre as variantes espinhal e bulbar da patologia ^{5, 26}.

O espectro de doenças detetáveis estende-se ainda à doença de Huntington, em que o afinamento da CNI e do complexo da membrana limitante externa têm revelado uma associação direta e forte com o declínio cognitivo em doentes sintomáticos ⁵.

Aplicações em Psiquiatria

O domínio da *oculomics* transcende as patologias neurológicas clássicas e começa a explorar os biomarcadores do foro psiquiátrico.

Na esquizofrenia, estudos com OCT têm documentado de forma consistente o afinamento peripapilar da CFNR, o afinamento macular e a consequente redução do seu volume. Paralelamente a estas alterações estruturais, a aplicação de modelos de DL em imagens vasculares da retina provou ser capaz de distinguir indivíduos com esquizofrenia de controlos saudáveis com um desempenho extraordinário (AUC de 0.98), sugerindo que as anomalias microvasculares refletem alterações fisiopatológicas subjacentes a condições psiquiátricas complexas ³. Esta abordagem inovadora estende-se igualmente a outras perturbações psiquiátricas e do neurodesenvolvimento. Algoritmos de ML aplicados a sinais de ERG têm sido propostos como indicadores sensíveis para a deteção da perturbação do espectro do autismo, enquanto anomalias no calibre e na ramificação vascular retiniana começam a ser identificadas na perturbação bipolar ³.

Apesar da elevada precisão alcançada por estes modelos, a implementação de rastreios oculares primários para doenças do foro psiquiátrico e neurodegenerativo enfrenta desafios éticos e práticos. A baixa prevalência global de certas condições (como a esquizofrenia, que afeta menos de 1% da população ³⁰) aliada à atual limitação de terapêuticas modificadoras da doença, levantam preocupações quanto à viabilidade e ao potencial impacto psicológico de um rastreio populacional indiscriminado. Assim, a aplicação atual destas ferramentas de IA afigura-se mais promissora e realista quando direcionada para a monitorização clínica de subgrupos de alto risco ².

Resumo da Aplicabilidade Clínica

Em suma, a evidência científica atual sublinha a ampla aplicabilidade clínica da *oculomics* em múltiplas áreas da medicina. A sistematização dos principais achados descritos no capítulo “Aplicações Sistémicas da *Oculomics*” encontra-se resumida nas Tabelas II e III.

A Tabela II sintetiza as principais manifestações oculares e os respetivos biomarcadores preditivos, organizados por patologia sistémica.

De forma a contextualizar a eficácia diagnóstica e preditiva da IA nas diferentes áreas médicas, a Tabela III sistematiza o desempenho (avaliado por AUC/AUROC) dos principais modelos algorítmicos atuais, evidenciando uma elevada capacidade discriminativa, particularmente nas doenças neurodegenerativas e renais.

Limitações da Revisão e da Evidência Atual

Apesar do potencial clínico da *oculomics* evidenciado ao longo deste trabalho, a translação desta área emergente para a prática médica diária exige uma interpretação cautelosa da literatura científica atualmente disponível.

A presente dissertação corresponde a uma revisão narrativa, metodologia que permite uma abordagem abrangente e integradora, mas que é mais suscetível a viés de seleção e interpretação do que uma revisão sistemática. A exclusão de artigos que não estivessem redigidos em língua inglesa poderá ter restringido a análise, omitindo estudos relevantes ou dados de coortes com impacto científico significativo.

Além disso, diversas investigações analisadas, nomeadamente as que avaliam lesões isquêmicas (RIPLs) ou parâmetros de OCTA, baseiam-se em amostras de pequena dimensão e são provenientes de centros únicos.

No contexto da IA, a esta limitação alia-se a utilização frequente de bases de dados demograficamente enviesadas e com reduzida validação externa. A falta de diversidade populacional nestes estudos compromete significativamente a generalização e a aplicabilidade clínica dos achados para populações mais amplas e heterogêneas ^{7, 26}.

Acresce ainda que a grande predominância de desenhos de estudo observacionais e transversais impossibilita o estabelecimento de uma relação de causalidade direta entre as alterações microvasculares ou estruturais da retina e a progressão da doença sistémica. A escassez de dados longitudinais abrangentes para treinar e validar os algoritmos ao longo do tempo continua a ser o principal obstáculo ao desenvolvimento de verdadeiros modelos preditivos capazes de antecipar o risco individual de eventos futuros, sejam eles cardiovasculares, renais ou o declínio cognitivo.

Do ponto de vista tecnológico e imagiológico, subsiste uma ausência de padronização global. As variações nos protocolos de aquisição de imagem (como as diferenças no campo de visão e nos algoritmos de segmentação das diferentes marcas de OCT) introduzem heterogeneidade nos dados, comprometendo a reprodutibilidade das métricas microvasculares ^{2, 15}. Adicionalmente, a limitada interpretabilidade dos modelos (o conhecido fenómeno da “caixa negra”) constitui uma barreira importante à implementação clínica ¹⁵.

Assim, embora a imagiologia retiniana associada à IA se posicione como uma das fronteiras mais promissoras da medicina de precisão, a validação de novos biomarcadores exigirá, invariavelmente, o desenho de futuros estudos prospetivos, longitudinais e multicêntricos, aliados à integração ética e regulamentada de XAI ¹⁵.

Conclusões

A emergência da *oculomics* representa uma verdadeira mudança de paradigma na medicina contemporânea. A retina, em virtude da sua origem embriológica partilhada com o diencefalo e das suas afinidades microvasculares intrínsecas, evidencia o seu potencial como a "janela" *in vivo* e não invasiva mais privilegiada para a avaliação em tempo real do SNC e do leito vascular sistémico. A convergência entre técnicas de imagiologia de alta resolução, nomeadamente a OCT e a OCTA, aliadas à capacidade analítica e computacional da IA, permitiu transcender o diagnóstico oftalmológico clássico, processando imagens retinianas e dados clínicos em larga escala para sugerir potenciais biomarcadores sistémicos previamente à apresentação clínica da doença, atuando também como uma ferramenta não invasiva de apoio e complemento ao diagnóstico médico ².

A presente revisão narrativa aponta para o amplo espectro de utilidade clínica da *oculomics* em três eixos patológicos fundamentais. No âmbito das DCVs, observou-se que a IA aplicada à imagiologia da retina é capaz de prever com elevada precisão o *score* de cálcio na artéria coronária e estratificar o risco de incidência de MACE ¹³. A identificação de RIPLs e as alterações na densidade capilar constituem marcadores promissores de hipoperfusão sistémica crónica, embora a sua utilização clínica exija validação adicional em estudos longitudinais ¹⁹.

No contexto das doenças metabólicas e renais, a retina reflete o conceito do síndrome CKM, onde a aplicação de algoritmos de DL demonstrou um desempenho promissor não apenas no estadiamento da retinopatia, mas sobretudo na previsão da progressão da DRC e no risco de incidência de DM a cinco anos ²¹.

Por fim, no espectro das doenças neurodegenerativas, os avanços revistos são bastante promissores. A neurodegeneração traduzida pelo afinamento da CFNR e a redução da densidade vascular documentada por OCTA, sugerem uma correlação com o declínio cognitivo e a atrofia cortical em doentes com DA ²⁸. Adicionalmente, métricas geométricas e modelos algorítmicos preditivos, como o hiato de idade retiniana, têm evidenciado potencial como biomarcadores preditivos a longo prazo para patologias como a DP ².

No entanto, a translação desta tecnologia para o fluxo de trabalho hospitalar é limitada por desafios metodológicos e éticos que necessitam de resolução. A necessidade de grandes conjuntos de dados representativos para evitar vieses demográficos, a ausência de padronização nos protocolos de imagem e, criticamente, o problema da "caixa negra" da IA constituem as principais barreiras. Sem o desenvolvimento de XAI, a confiança clínica nas predições das redes neuronais poderá permanecer limitada ¹⁵.

Perspetivas Futuras

Apesar do crescimento significativo da evidência sobre a utilização da retina como biomarcador de doença sistémica, a aplicação clínica da *oculomics* permanece ainda numa fase inicial.

A evidência atualmente disponível sugere um elevado potencial para a deteção precoce, estratificação de risco e monitorização de DCVs, doenças metabólicas e neurodegenerativas; contudo, a sua integração na prática clínica exigirá uma validação metodológica mais robusta e uma definição clara do papel destes biomarcadores no percurso diagnóstico e terapêutico dos doentes.

Uma das prioridades futuras deverá ser a realização de estudos prospetivos, longitudinais e multicêntricos, com amostras de maior dimensão e populações demograficamente diversas. Estes estudos serão fundamentais para determinar se os biomarcadores retinianos identificados conseguem prever, de forma independente e reprodutível, o desenvolvimento ou a progressão de doença sistémica. Para além disso, será necessário comparar o valor acrescentado da imagiologia retiniana com os métodos de avaliação atualmente utilizados, de modo a clarificar se estes biomarcadores devem funcionar como ferramentas de rastreio, marcadores prognósticos complementares ou instrumentos de monitorização longitudinal.

Outro aspeto essencial será a padronização dos protocolos de aquisição e análise de imagem. A heterogeneidade entre dispositivos, algoritmos de segmentação, campos de aquisição e métodos de quantificação limita atualmente a comparação entre estudos e dificulta a definição de valores de referência. Assim, o desenvolvimento de normas técnicas comuns, bases de dados partilhadas e algoritmos compatíveis com diferentes equipamentos poderá contribuir para aumentar a reprodutibilidade dos resultados e facilitar a translação da investigação para a prática clínica.

No domínio da IA, o futuro da *oculomics* dependerá não apenas do aumento da capacidade preditiva dos modelos, mas também da sua segurança, interpretabilidade e validade externa. A utilização de bases de dados representativas, com adequada inclusão de diferentes grupos etários, étnicos e perfis de risco, será indispensável para reduzir vieses algorítmicos.

Paralelamente, a implementação de métodos de XAI poderá permitir uma melhor compreensão dos padrões retinianos utilizados pelos algoritmos, favorecendo a confiança dos clínicos e a integração destes sistemas na tomada de decisão médica. A evolução desta área poderá também beneficiar da integração multimodal de dados. A combinação de fotografia de fundo ocular, OCT, OCTA e outras técnicas emergentes com dados clínicos, laboratoriais, genéticos e cardiovasculares poderá permitir uma caracterização mais completa do risco sistémico individual. Neste contexto, a imagiologia retiniana poderá vir a assumir um papel relevante em estratégias de medicina personalizada, particularmente

em populações de risco aumentado ou em contextos nos quais métodos diagnósticos convencionais sejam menos acessíveis.

Por fim, será importante avaliar o impacto clínico, económico e ético da implementação destas ferramentas. Questões relacionadas com privacidade dos dados, consentimento informado, responsabilidade clínica e equidade no acesso a tecnologias de IA deverão ser consideradas desde fases precoces do seu desenvolvimento.

Em suma, a *oculomics* representa uma área de investigação com elevado potencial, mas a sua consolidação clínica dependerá da passagem de associações observacionais para evidência validada, reproduzível e clinicamente acionável. O futuro desta abordagem deverá, por isso, assentar numa colaboração estreita entre a ciência de dados, bioética e as diversas áreas da medicina (destacando-se a cardiologia, neurologia e endocrinologia, mas expandindo-se a outras especialidades médicas e aos cuidados de saúde primários), permitindo que a retina possa ser utilizada não apenas como estrutura ocular, mas como uma ferramenta complementar e transversal de avaliação sistémica.

Apêndice

Tabelas

Tabela I - Métodos tradicionais vs. IA na avaliação do risco cardiovascular.

Critério de Comparação	Calculadoras de Risco Tradicionais (ex: <i>Framingham, Systematic Coronary Risk Evaluation</i>)	Modelos Preditivos de IA Ocular (ex: Reti-CVD)
Parâmetros de Entrada (<i>Inputs</i>)	Múltiplas variáveis clínico-demográficas (idade, sexo, pressão arterial) e parâmetros laboratoriais (colesterol, glicose) ² .	Imagem retiniana (CFP ou OCT) obtida de forma não invasiva, com ou sem a adição de dados demográficos básicos ² .
Acessibilidade e Custo	Dependente de análises laboratoriais cujos valores estão frequentemente ausentes (ex: perfil lipídico), dificultando a aplicação em locais com poucos recursos ¹⁰ .	Avaliação rápida (em tempo real), de baixo custo e não invasiva, ideal para rastreios populacionais e ambientes de cuidados primários limitados.
Avaliação da Vasculatura	Indireta. Baseia-se em fatores de risco sistêmicos para estimar a probabilidade matemática do dano vascular ¹¹ .	Direta. Permite a visualização <i>in vivo</i> do leito microvascular e a quantificação do dano real já estabelecido nos vasos.
Desempenho de Estratificação	Bom desempenho a nível populacional, alcançando valores de AUC na ordem dos 0.70-0.77 ^{2, 18} . Apresenta limitações na precisão em doentes de risco intermédio ou limítrofe.	Desempenho preditivo comparável, (AUC entre 0.70 e 0.77 na previsão de MACE e AUC de 0.74 na deteção de cálcio coronário pelo Reti-CVD) ^{2, 18} . Superioridade na precisão do risco de doentes em grupos de risco intermédio.
Validação e Transparência	Elevada transparência (equações matemáticas estáticas e interpretáveis) e amplamente validadas na prática clínica global ⁴ .	Menor interpretabilidade inerente à natureza de "caixa negra" do DL, exigindo maior validação externa para acomodar variações étnicas ¹⁵ . Globalmente menos validados e aceites pela comunidade médica.

Tabela II - Biomarcadores retinianos e respetivo significado clínico.

Doença Sistémica	Técnica de Imagiologia	Principais Biomarcadores Retinianos	Significado Clínico / Predição
Doença Arterial Coronária / DCVs	OCTA, CFP	RIPLs; Redução da densidade vascular; Aumento da tortuosidade.	Marcadores estruturais de isquemia crónica ⁷ ; Previsão do <i>score</i> de cálcio na artéria coronária e risco de MACE ¹⁸ .
Doenças Metabólicas e Renais	OCT, OCTA, CFP	Redução da espessura da coróide e da CFNR; Diminuição da densidade vascular.	Previsão da progressão para DRC ²¹ ; Risco de incidência de DM tipo 2 a 5 anos ² .
DA	OCT, OCTA, HSI	Afinamento do complexo CCG-CPI e CFNR; Alargamento da ZAF; Depósitos de β -amiloide.	Correlaciona-se com atrofia do hipocampo, declínio cognitivo e positividade no líquido cefalorraquidiano para biomarcadores de demência ^{4, 28} .
DP	OCT, CFP	Afinamento das camadas externas da retina; Hiato de idade retiniana.	Previsão do risco neurológico a longo prazo (cada aumento de um ano no hiato eleva o risco de DP em 10%) ^{4, 29} .

Tabela III - Desempenho de modelos de IA em patologias sistêmicas.

Patologia / Alvo de detecção	Técnica de obtenção de dados	Principais biomarcadores usados como input para os modelos	AUC / AUROC
Esquizofrenia (Discriminação de controlos)	Imagens vasculares	Anomalias na rede microvascular da retina.	0.98 ³
DA (Demência global)	CFP	Microvasculatura retiniana e disco ótico.	0.93 ¹⁰
DRC (Deteção)	CFP	Espessura da coroide; CFNR.	0.86 – 0.92 ⁴
DP (Deteção da doença)	OCT	Afinamento da CCG e CPI.	0.92 ¹²
DA e Défice Cognitivo Ligeiro	OCT	Alterações estruturais (modelos <i>ensemble</i>).	0.91 ¹⁰
EM (Diagnóstico)	OCT	Afinamento da CFNR peripapilar e CCG-CPI.	0.82 – 0.88 ¹⁰
DA (Positividade β -amiloide)	CFP	Microvasculatura retiniana e disco ótico.	0.73 – 0.85 ²
Doença Arterial Coronária (Score de Cálcio)	CFP	Geometria vascular; Afinamento vascular.	0.74 ¹⁸
MACE (Risco)	CFP	Geometria vascular; Tortuosidade.	0.70 – 0.77 ¹⁰

Figuras

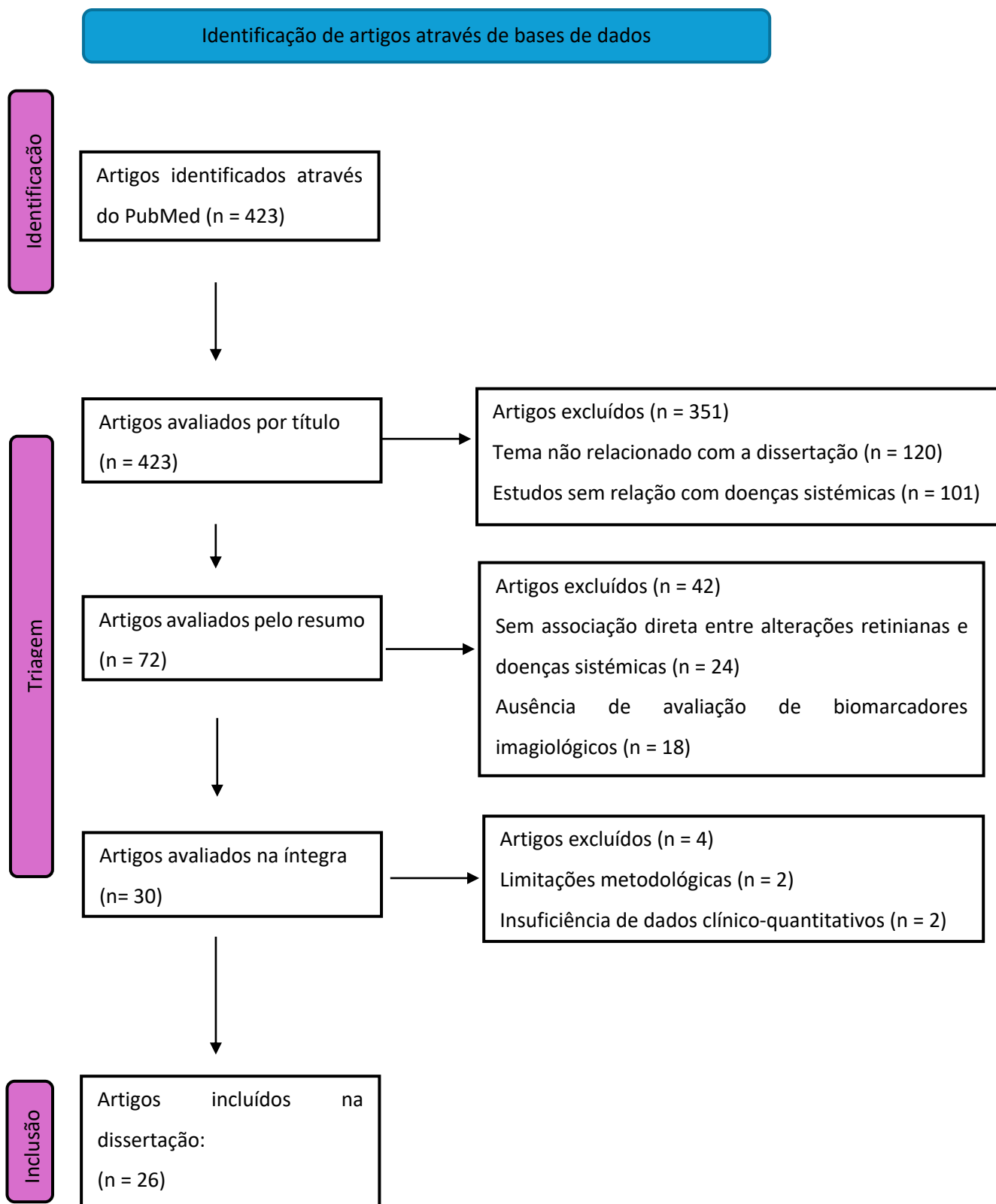


Figura 1 – Fluxograma representativo da pesquisa e seleção bibliográfica.

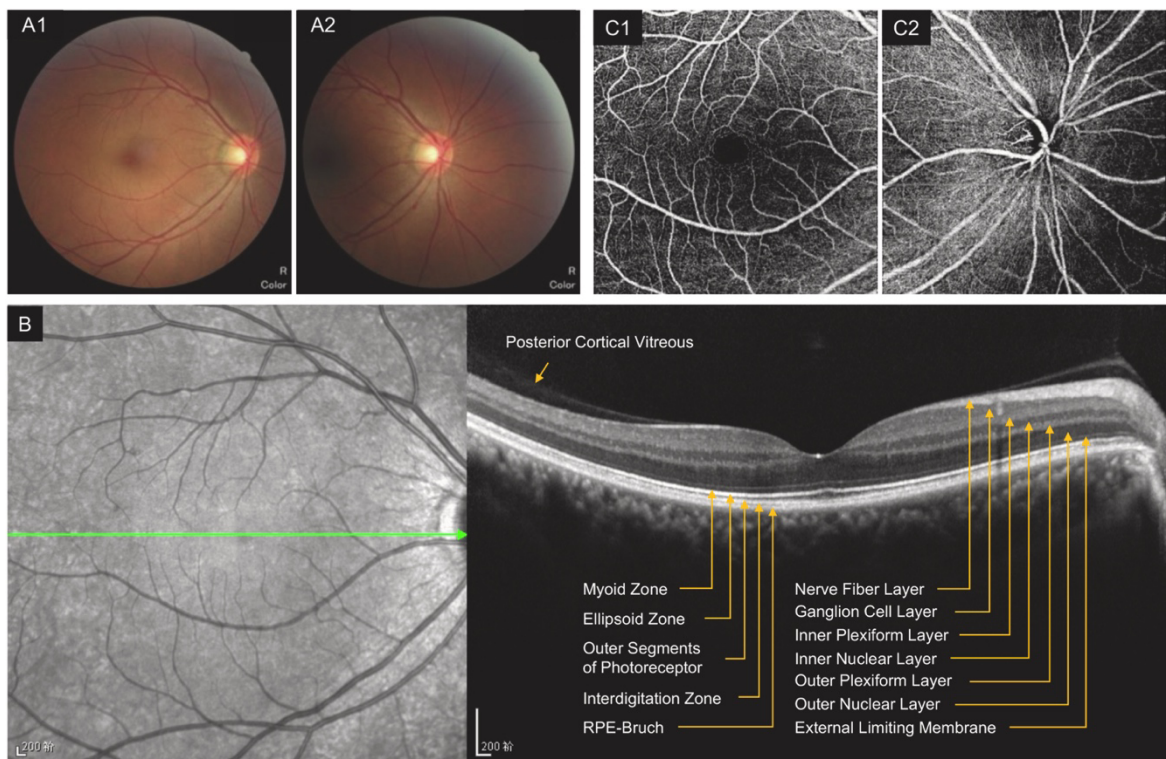


Figura 2 - Imagiologia retiniana multimodal numa mulher saudável de 48 anos. Fotografia do fundo ocular a cores centrada na mácula (A1) e no disco ótico (A2). OCT em corte transversal, ilustrando a delimitação clara das camadas retinianas individuais (B). OCTA da mácula, evidenciando a zona avascular da fóvea (C1), e imagem de OCTA centrada no disco ótico (C2). Fonte: Imagem e legenda retiradas e traduzidas de *Zhu et al. (2025)*² publicado na revista *Progress in Retinal and Eye Research*. Reutilizado sob os termos da licença *Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)*.

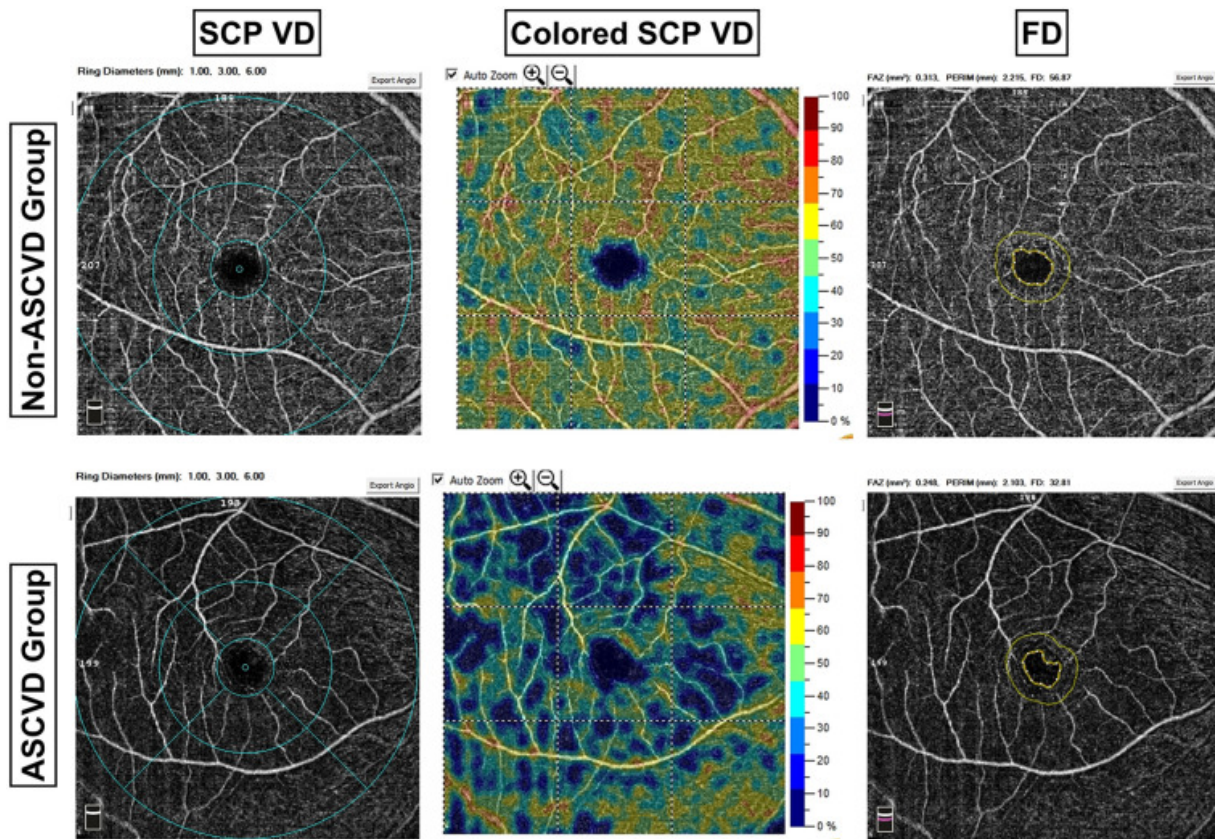


Figura 3 - Comparação da densidade vascular da retina através de OCTA entre um indivíduo sem doença cardiovascular (grupo *Non-Atherosclerotic Cardiovascular Disease* (Non-ASCVD), linha superior) e um doente com doença cardiovascular aterosclerótica (grupo *Atherosclerotic Cardiovascular Disease* (ASCVD), linha inferior). A primeira coluna ilustra a densidade no plexo capilar superficial. A segunda coluna exibe o mapa de cores correspondente, onde a cor verde representa uma densidade vascular normal (45%–55%); de notar que o doente do grupo ASCVD exibe uma prevalência significativamente superior de manchas azuis, o que traduz uma nítida rarefação e isquemia microvascular, comparativamente ao indivíduo saudável. Por fim, a terceira coluna foca-se na ZAF. Observa-se uma nítida diminuição da densidade vascular na região imediatamente circundante a esta zona no doente com ASCVD, o que corrobora visualmente a perda e a simplificação das estruturas microvasculares. Retirado de *He et al. (2025)* ³¹ sob os termos da licença *Creative Commons Attribution 4.0 International* (CC BY 4.0).

Bibliografia

1. Wu JH, Liu TYA. Application of Deep Learning to Retinal-Image-Based Oculomics for Evaluation of Systemic Health: A Review. *J Clin Med*. 2022;12(1).
2. Zhu Z, Wang Y, Qi Z, et al. Oculomics: Current concepts and evidence. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2025;106:101350.
3. Wang J, Wang YX, Zeng D, et al. Artificial intelligence-enhanced retinal imaging as a biomarker for systemic diseases. *Theranostics*. 2025;15(8):3223-33.
4. Tan YY, Kang HG, Lee CJ, et al. Prognostic potentials of AI in ophthalmology: systemic disease forecasting via retinal imaging. *Eye Vis (Lond)*. 2024;11(1):17.
5. Cheng J, Paracha SS, Agrawal S, Wu Z, Sung CH. Recent Advances in Visual Dysfunction and Ocular Biomarkers in Neurological Disorders. *Eye Brain*. 2025;17:49-67.
6. Shen W. Retinal Neurovascular Coupling: From Mechanisms to a Diagnostic Window into Brain Disorders. *Cells*. 2025;14(22).
7. Limoli C, Khalid H, Wagner SK, Huemer J. Retinal Ischemic Perivascular Lesions (RIPLs) as Potential Biomarkers for Systemic Vascular Diseases: A Narrative Review of the Literature. *Ophthalmol Ther*. 2025;14(6):1183-97.
8. Chaikijurajai T, Ehlers Justis P, Tang WHW. Retinal Microvasculature. *JACC: Heart Failure*. 2022;10(11):785-91.
9. Chalkias IN, Bakirtzis C, Pirounides D, Boziki MK, Grigoriadis N. Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography with Angiography in Multiple Sclerosis. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(8).
10. Inamullah I, Razzak I, Jameel S. The eye as a window to systemic health: A survey of retinal imaging from classical techniques to oculomics. *The Journal of Precision Medicine: Health and Disease*. 2025;4.
11. Aschauer J, Aschauer S, Pollreisz A, et al. Identification of Subclinical Microvascular Biomarkers in Coronary Heart Disease in Retinal Imaging. *Transl Vis Sci Technol*. 2021;10(13):24.
12. Tukur HN, Uwishema O, Akbay H, Sheikah D, Correia IFS. AI-assisted ophthalmic imaging for early detection of neurodegenerative diseases. *Int J Emerg Med*. 2025;18(1):90.
13. Huang Y, Cheung CY, Li D, et al. AI-integrated ocular imaging for predicting cardiovascular disease: advancements and future outlook. *Eye (Lond)*. 2024;38(3):464-72.
14. Liu PR, Lu L, Zhang JY, Huo TT, Liu SX, Ye ZW. Application of Artificial Intelligence in Medicine: An Overview. *Curr Med Sci*. 2021;41(6):1105-15.

15. An S, Teo K, McConnell MV, Marshall J, Galloway C, Squirrell D. AI explainability in ophthalmics: How it works, its role in establishing trust, and what still needs to be addressed. *Prog Retin Eye Res.* 2025;106:101352.
16. Zahra F, Malik M, Abid K, Damji KF, Tayyab H. Use of retinal ischemic perivascular lesions (RIPLS) as a biomarker for cardiovascular disease - a systematic review and meta-analysis. *Int J Retina Vitreous.* 2025;12(1):15.
17. Cui X, Sun C, Wen D, Xiao J, Li X. Causal Effects Between Retinal Characteristics and Cardiovascular Diseases: Insights from Genetic Correlation, Mendelian Randomization, and Cross-Sectional Study. *Glob Heart.* 2025;20(1):104.
18. Rim TH, Lee CJ, Tham YC, et al. Deep-learning-based cardiovascular risk stratification using coronary artery calcium scores predicted from retinal photographs. *Lancet Digit Health.* 2021;3(5):e306-e16.
19. Rusu AC, Horvath KU, Tinica G, et al. Retinal Structural and Vascular Changes in Patients with Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life (Basel).* 2024;14(4).
20. Bellanda V, Delaney A, Schulgit MJ, et al. Screening for Retinal Ischemic Perivascular Lesions in Patients Undergoing Cardiovascular Assessment: A Cross-Sectional Study. *Ophthalmol Retina.* 2026;10(3):344-52.
21. Liang Y, Liang C, Yang J, et al. Investigation of early-stage cardiovascular-kidney-metabolic syndrome on retinal structure and function evaluated by optical coherence tomography angiography. *Front Med (Lausanne).* 2025;12:1614321.
22. Xu B, Chen J, Zhang S, et al. Association Between the Severity of Diabetic Retinopathy and Optical Coherence Tomography Angiography Metrics. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:777552.
23. Kolkedi Z, Csutak A, Szalai E. Pre-Ophthalmoscopic Quantitative Biomarkers in Diabetes Mellitus. *Transl Vis Sci Technol.* 2023;12(3):24.
24. Banihashemi MA, Krance SH, Ji PX, et al. Brain and retina in Alzheimer's disease: Pathological intersections and estimates from imaging. *Alzheimers Dement.* 2025;21(11):e70884.
25. Vujosevic S, Parra MM, Hartnett ME, et al. Optical coherence tomography as retinal imaging biomarker of neuroinflammation/neurodegeneration in systemic disorders in adults and children. *Eye (Lond).* 2023;37(2):203-19.
26. Nikparast F, Ganji Z, Zare H, Akbari-Sharak N. Systematic review and network meta-analysis of retinal imaging biomarkers in neurodegenerative diseases: Correlation with brain changes. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2025;54:104632.

27. Lopez-Cuenca I, Salobrar-Garcia E, Sanchez-Puebla L, et al. Retinal Vascular Study Using OCTA in Subjects at High Genetic Risk of Developing Alzheimer's Disease and Cardiovascular Risk Factors. *J Clin Med*. 2022;11(11).
28. Hadoux X, Hui F, Lim JKH, et al. Non-invasive in vivo hyperspectral imaging of the retina for potential biomarker use in Alzheimer's disease. *Nat Commun*. 2019;10(1):4227.
29. Lin J, Finkelstein DI, Anderson AJ, et al. Keeping an eye on Parkinson's disease: color vision and outer retinal thickness as simple and non-invasive biomarkers. *J Neurol*. 2025;272(5):351.
30. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull*. 2018;44(6):1195-203.
31. He Y, Wang GH, Qin MZ, et al. Retinal vascular alterations as assessment indicators of atherosclerotic cardiovascular disease risk in dyslipidemia patients. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1634816.