U.PORTO

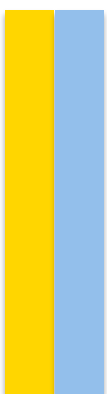
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Inteligência Artificial aplicada a Imagens e Biomarcadores Retinianos na avaliação da Doença Cardiovascular, Hipertensão e Doença Arterial Periférica

José Carlos Freitas Moreira

M

2026



INSTITUTO DE **CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**



Inteligência Artificial aplicada a Imagens e Biomarcadores Retinianos na avaliação da Doença Cardiovascular, Hipertensão e Doença Arterial Periférica

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

José Carlos Freitas Moreira

Aluno do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

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

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

Endereço eletrónico: jcfm.039@hotmail.com

Orientador: Professor Doutor João Nuno Melo Beirão

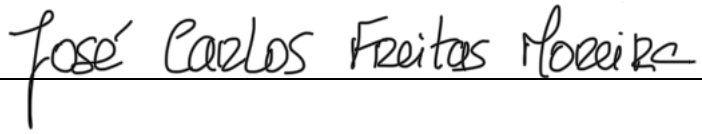
Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia – Centro Hospitalar Universitário de Santo António.

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

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

Porto, junho 2026

Assinaturas



Assinatura do Estudante

Assinatura do Orientador

Assinado por: **João Nuno Melo Beirão**
Num. de Identificação: 06957438
Data: 2026.06.06 12:31:00+01'00'

CHAVE MÓVEL

Porto, junho 2026

Agradecimentos

Ao meu orientador, o Prof. Doutor João Nuno Melo Beirão, por todo o interesse prestado na orientação e redação desta revisão. A sua constante disponibilidade, orientação exímia e a prontidão nas respostas foram, sem dúvida alguma, o pilar que permitiu a realização deste trabalho com o rigor científico exigido.

Aos meus pais, pelo incansável apoio, paciência e carinho ao longo de todos estes anos. Por todos os sacrifícios que fizeram para me proporcionar esta oportunidade e por serem todos os dias um exemplo a seguir, tanto como profissionais, como seres humanos. Esta conquista é, acima de tudo, vossa.

À minha irmã, pelo companheirismo constante e pela imensa cumplicidade que nos une.

Aos meus avós, pela possibilidade e bases que me deram de fazer este percurso, acreditando sempre em mim desde o primeiro dia.

Aos meus amigos e colegas de curso, que caminham comigo todos os dias. Obrigada por partilharem comigo os momentos de ansiedade, os longos dias de estudo, mas também as maiores alegrias destes últimos seis anos. Tornaram este percurso muito mais leve e inesquecível.

A todos, o meu muito obrigado!

Resumo

Introdução: As doenças cardiovasculares e a hipertensão arterial constituem as principais causas de mortalidade e morbilidade a nível global, representando um enorme impacto clínico, social e económico[1]. A avaliação da retina funciona como uma ferramenta não invasiva e uma janela única para a avaliação da microvasculatura sistémica, permitindo detetar alterações estruturais e funcionais (tais como calibres vasculares, tortuosidade, microaneurismas e exsudados) intimamente associadas ao risco cardiovascular, à hipertensão arterial e à doença arterial periférica[2]. A Inteligência Artificial (IA), através da aprendizagem profunda (*Deep Learning*) e de redes neuronais convolucionais aplicadas a imagens retinianas (fundoscopia, tomografia de coerência ótica - OCT e angiografia por tomografia de coerência ótica - OCTA), permite predizer com elevada precisão fatores de risco (como a idade, sexo, pressão arterial, glicemia e perfil lipídico) e a ocorrência de eventos cardiovasculares. Esta tecnologia supera a avaliação tradicional, identificando alterações microvasculares subclínicas de forma custo-efetiva e promissora[1].

Objetivos: Realizar uma revisão narrativa da literatura para analisar o papel da IA, aplicada a imagens e biomarcadores retinianos, na deteção, predição e estratificação do risco da doença cardiovascular, da hipertensão arterial e da doença arterial periférica. Visa-se ainda sintetizar a evidência científica atual, colmatar a heterogeneidade da literatura face às metodologias e métricas de desempenho e comparar a aplicabilidade clínica dos diferentes modelos e biomarcadores.

Metodologia: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando termos MeSH combinados com palavras-chave relevantes. A pesquisa foi limitada a artigos publicados em língua portuguesa, inglesa e espanhola nos últimos 10 anos. Foram excluídos estudos *in vitro* ou em modelos animais, bem como publicações que não explorassem a intersecção entre a Inteligência Artificial (IA), imagens/biomarcadores retinianos e as patologias sistémicas em estudo. A evidência foi analisada de forma descritiva e categorizada em três blocos temáticos: predição de fatores de risco e eventos cardiovasculares, hipertensão e retinopatia hipertensiva, e doença arterial periférica com alterações microvasculares.

Resultados: Algoritmos de redes neuronais convolucionais (CNNs) demonstraram elevada capacidade na predição de fatores de risco sistémicos a partir de retinografias, como o sexo biológico (AUC até 0.97) e a idade (erro médio absoluto de 3.26 anos)[3]. Modelos baseados em IA permitiram ainda estimar o risco de cálcio coronário e prever eventos cardiovasculares adversos major (MACE). Destaca-se o modelo *CARE-CKD*, que previu o risco de MACE com um *Hazard Ratio*

de 3.95[4], superando calculadoras tradicionais como o *Framingham Risk Score* e *PREVENT*[4]. Na HTA, a IA automatizou o cálculo do rácio arteriovenoso (AVR) e, recorrendo a modelos leves como o *Mobile-HR*, provou classificar a retinopatia hipertensiva com uma precisão (*accuracy*) de 99% e *F1-score* de 0.99[5, 6]. Na DAP, arquiteturas como a aprendizagem de múltiplas instâncias (MIL) revelaram fortes capacidades discriminativas (AUC de 0.89) para isquemia periférica[3]. A análise da coroideia via OCT alcançou um AUC de 0.75 na previsão do risco de enfarte ou acidente vascular cerebral. A fusão multimodal de imagens com variáveis demográficas otimizou consistentemente estas métricas.

Conclusões: A IA aplicada à imagiologia retiniana é uma ferramenta custo-efetiva e disruptiva para a estratificação do risco cardiovascular. A sua implementação clínica generalizada dependerá de validação prospetiva, otimização da explicabilidade dos modelos (*Explainable AI*) e práticas rigorosas de ciência aberta.

Palavras-chave: Inteligência artificial, aprendizagem profunda, imagens retinianas, tomografia de coerência ótica, angiografia por tomografia de coerência ótica, biomarcadores retinianos, disfunção microvascular, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, doença arterial periférica

Abstract

Background: Cardiovascular diseases and arterial hypertension constitute the leading causes of mortality and morbidity globally, representing a tremendous clinical, social, and economic burden[1]. The retina serves as a unique, non-invasive window for assessing the systemic microvasculature, allowing the detection of structural and functional alterations (such as vascular caliber, tortuosity, microaneurysms, and exudates) that are closely associated with cardiovascular risk, arterial hypertension, and peripheral arterial disease[2]. Artificial Intelligence (AI), through Deep Learning and convolutional neural networks applied to retinal imaging (fundus photography, optical coherence tomography [OCT], and optical coherence tomography angiography [OCTA]), enables the highly accurate prediction of risk factors (including age, sex, blood pressure, glycemia, and lipid profile) as well as the occurrence of cardiovascular events. This technology surpasses traditional assessments by identifying subclinical microvascular changes in a cost-effective and highly promising manner[1].

Objectives: To conduct a narrative literature review analyzing the role of Artificial Intelligence (AI) applied to retinal images and biomarkers in the detection, prediction, and risk stratification of cardiovascular diseases, arterial hypertension, and peripheral arterial disease. Furthermore, this review aims to synthesize current scientific evidence, address the existing literature heterogeneity regarding methodologies and performance metrics, and compare the clinical applicability of different models and biomarkers.

Methods: A comprehensive literature search was conducted across the PubMed, Scopus, and Web of Science databases, using MeSH terms combined with relevant keywords. The search was restricted to articles published in English, Portuguese, and Spanish over the last 10 years. *In vitro* studies, animal models, and publications that did not explore the intersection of Artificial Intelligence (AI), retinal imaging/biomarkers, and the targeted systemic pathologies were excluded. The evidence was subsequently analyzed descriptively and categorized into three thematic blocks: prediction of cardiovascular risk factors and events, hypertension and hypertensive retinopathy, and peripheral arterial disease with microvascular alterations.

Results: Convolutional neural network (CNN) algorithms demonstrated a high capacity for predicting systemic risk factors from retinal fundus images, such as biological sex (AUC up to 0.97) and age (mean absolute error of 3.26 years)[3]. AI-based models also enabled the estimation of coronary calcium risk and the prediction of major adverse cardiovascular events (MACE). Notably,

the CARE-CKD model predicted MACE risk with a hazard ratio of 3.95[4], outperforming traditional clinical calculators such as the Framingham Risk Score and PREVENT[4]. In arterial hypertension, AI automated the calculation of the arteriovenous ratio (AVR) and, utilizing lightweight models such as the Mobile-HR, accurately classified hypertensive retinopathy with 99% accuracy and an F1-score of 0.99[5, 6]. For peripheral arterial disease, architectures such as multiple instance learning (MIL) revealed strong discriminative capabilities (AUC of 0.89) for peripheral ischemia[3]. Choroidal analysis via optical coherence tomography (OCT) achieved an AUC of 0.75 in predicting the risk of myocardial infarction or stroke. The multimodal fusion of images with demographic variables consistently optimized these metrics.

Conclusions: Artificial Intelligence (AI) applied to retinal imaging represents a cost-effective and disruptive tool for cardiovascular risk stratification. Its widespread clinical implementation will depend on prospective validation, optimization of model explainability (Explainable AI), and rigorous open-science practices.

Keywords: Artificial Intelligence; Deep Learning; Retinal Imaging; Optical Coherence Tomography; Optical Coherence Tomography Angiography; Retinal Biomarkers; Microvascular Dysfunction; Cardiovascular Diseases; Arterial Hypertension; Peripheral Arterial Disease.

Lista de Abreviaturas

ACC – Accuracy (Exatidão)

ASCVD – Atherosclerotic Cardiovascular Disease (Doença Cardiovascular Aterosclerótica)

AUC / AUROC – *Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve* Área Sob a Curva ROC)

AVC – Acidente Vascular Cerebral (Stroke)

AVR – *Arteriovenous Ratio* (Rácio Arteriovenoso)

CNN – *Convolutional Neural Network* (Rede Neuronal Convolucional)

CRAE – *Central Retinal Arteriolar Equivalent* (Equivalente Arteriolar Central da Retina)

CRVE – *Central Retinal Venular Equivalent* (Equivalente Venular Central da Retina)

DAP / PAD – Doença Arterial Periférica (*Peripheral Arterial Disease*)

DCV / CVD – Doença Cardiovascular (*Cardiovascular Disease*)

DL – *Deep Learning* (Aprendizagem Profunda)

DRC / CKD – Doença Renal Crónica (*Chronic Kidney Disease)*

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio (Myocardial Infarction)

FRS – *Framingham Risk Score*

GCL – Camada de Células Ganglionares (Ganglion Cell Layer)

HR – *Hazard Ratio* (Risco Relativo)

HTA – Hipertensão Arterial (Arterial Hypertension)

IA / AI – Inteligência Artificial (*Artificial Intelligence*)

IMC – Índice de Massa Corporal (Body Mass Index)

MACE – *Major Adverse Cardiovascular Events* (Eventos Cardiovasculares Adversos Major)

MIL – *Multiple Instance Learning* (Aprendizagem de Múltiplas Instâncias)

ML – *Machine Learning* (Aprendizagem Automática)

MMDL – *Multimodal Deep Learning* (Aprendizagem Profunda Multimodal)

OCT – *Optical Coherence Tomography* (Tomografia de Coerência Ótica)

OCTA – *Optical Coherence Tomography Angiography* (Angiografia por Tomografia de Coerência Ótica)

PAS – Pressão Arterial Sistólica (Systolic Blood Pressure)

PCE – *Pooled Cohort Equations*

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

RNFL – *Retinal Nerve Fiber Layer* (Camada de Fibras Nervosas da Retina)

SHAP – *SHapley Additive exPlanations*

TC – Tomografia computorizada (CT Scan)

Índice

Agradecimentos ..... *i*

Resumo ..... *ii*

Abstract ..... *iv*

Lista de Abreviaturas ..... *vi*

Lista de Tabelas ..... *ix*

Lista de Figuras ..... *x*

METODOLOGIA ..... *xi*

Estratégia de Pesquisa ..... **xi**

Critérios de Inclusão e Exclusão ..... **xi**

Seleção de Estudos e Extração de Dados ..... **xii**

INTRODUÇÃO *1*

Modalidades de Imagem e Biomarcadores Retinianos **1**

O papel da Inteligência Artificial e Deep Learning **2**

DESENVOLVIMENTO *5*

Fundamentos Anato-Fisiológicos: A Retina como Janela Microvascular **5**

Predição de Fatores de Risco e Eventos Cardiovasculares através de IA **5**

Predição e Estratificação do Risco Cardiovascular: De " *Oculomics* " à IA Multimodal 6

Substituição de Biomarcadores Imagiológicos Invasivos: O Score de Cálcio Coronário 7

Estimação e Otimização de Scores de Risco Clínico Tradicionais 7

Predição Direta de MACE e o Impacto Fisiopatológico 8

A Evolução para OCT e OCTA na Estratificação de Risco 9

A Otimização através da Fusão Multimodal 9

Hipertensão e Retinopatia Hipertensiva **10**

Extração Automatizada de Biomarcadores e Calibres Vasculares 10

Arquiteturas de DL no Estadiamento da Retinopatia Hipertensiva 11

Modelos Leves (*Lightweight*) e Escalabilidade Clínica 12

Integração Multimodal na Predição da Hipertensão Sistémica 12

DAP e Alterações Microvasculares Sistémicas **13**

Deteção de DAP através de Aprendizagem de Múltiplas Instâncias 13

Estratificação de Risco na DRC e Ocorrência de MACE 14

Risco Cerebrovascular, AVC e o Impacto Prognóstico da Coroideia na OCT 15

Desafios, Limitações e o Paradigma da "Caixa Negra"..... 16

CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS 17

Tabelas..... 19

Figuras 22

Bibliografia 23

Lista de Tabelas

Tabela I. Resumo do desempenho de modelos de Inteligência Artificial na predição de risco e eventos cardiovasculares a partir de imagens retinianas. 19
Tabela II. Arquiteturas de Deep Learning aplicadas ao diagnóstico, classificação e estadiamento da Retinopatia Hipertensiva e Hipertensão. 20
Tabela III. Resumo da aplicação de modelos de Inteligência Artificial na predição de complicações microvasculares sistémicas (Doença Arterial Periférica, Acidente Vascular Cerebral e Doença Renal Crónica). 21

Lista de Figuras

Figura 1. Ilustração do sistema vascular retiniano com identificação dos sinais clínicos característicos da retinopatia hipertensiva. Na imagem original, "Optic Disc" corresponde ao disco ótico, "Cotton Wool Spots" a manchas algodonosas, "Hemorrhage" a hemorragias e "AV Ratio" à avaliação do rácio arteriovenoso. Retirado de Sajid et al., 2023[6] (sob licença CC BY 4.0). 22

Figura 2. Comparação visual diagnóstica através de retinografia: (a) retina normal sem sinais de anomalia e (b) retina com sinais evidentes de retinopatia hipertensiva. Na imagem original, "Optic Cup" corresponde à escavação do disco ótico, "Optic Disc" ao disco ótico, "Vein" a veia, "Artery" a artéria, "Fovea" à fóvea e "Macula" à mácula. Retirado de Sajid et al., 2023[6] (sob licença CC BY 4.0). 22

METODOLOGIA

Para a elaboração desta revisão narrativa e cumprindo os pressupostos de rigor na síntese da evidência científica, a metodologia de pesquisa e seleção de literatura foi estruturada com base nos princípios orientadores da declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

Estratégia de Pesquisa

Foi conduzida uma pesquisa bibliográfica sistematizada em três das principais bases de dados científicas globais: *PubMed, Scopus* e *Web of Science*. A pesquisa ocorreu entre março e abril de 2026. Para garantir a abrangência da literatura, a estratégia de pesquisa foi construída cruzando *MeSH terms* (*Medical Subject Headings*) e palavras de texto livre, estruturadas em três eixos conceptuais principais:

1. Tecnologia: "Artificial Intelligence" OR "Deep Learning" OR "Machine Learning" OR "Convolutional Neural Networks".
2. Imagiologia: "Retina" OR "Fundus Photography" OR "Retinal Imaging" OR "Optical Coherence Tomography" OR "OCTA" OR "Oculomics".
3. Outcomes Clínicos: "Cardiovascular Diseases" OR "Cardiovascular Risk" OR "Major Adverse Cardiovascular Events" OR "Hypertension" OR "Hypertensive Retinopathy" OR "Peripheral Arterial Disease".

Os operadores booleanos "AND" foram utilizados para cruzar os três eixos, adaptando-se a sintaxe às especificidades de cada base de dados. Adicionalmente, foi realizada uma pesquisa manual nas listas de referências dos artigos mais relevantes para identificar publicações pertinentes que pudessem ter sido omitidas na pesquisa digital.

Critérios de Inclusão e Exclusão

A seleção da literatura obedeceu a critérios de elegibilidade predefinidos e rigorosos. Foram definidos os seguintes critérios de inclusão:

- Artigos originais (ensaios clínicos, estudos de coorte prospetivos ou retrospetivos, e estudos transversais) publicados em revistas com revisão por pares (*peer-review*).
- Publicações datadas dos últimos 10 anos (para garantir a atualidade e a robustez dos modelos de Inteligência Artificial analisados).
- Estudos redigidos em língua inglesa ou portuguesa.

- Trabalhos que abordassem especificamente o desenvolvimento, a validação ou o desempenho de algoritmos de aprendizagem profunda (*Deep Learning*) aplicados à imagiologia da retina na predição de risco e/ou estadiamento das patologias cardiovasculares sistémicas em estudo (DCV, HTA, DAP).

Por sua vez, os critérios de exclusão aplicados abrangeram:

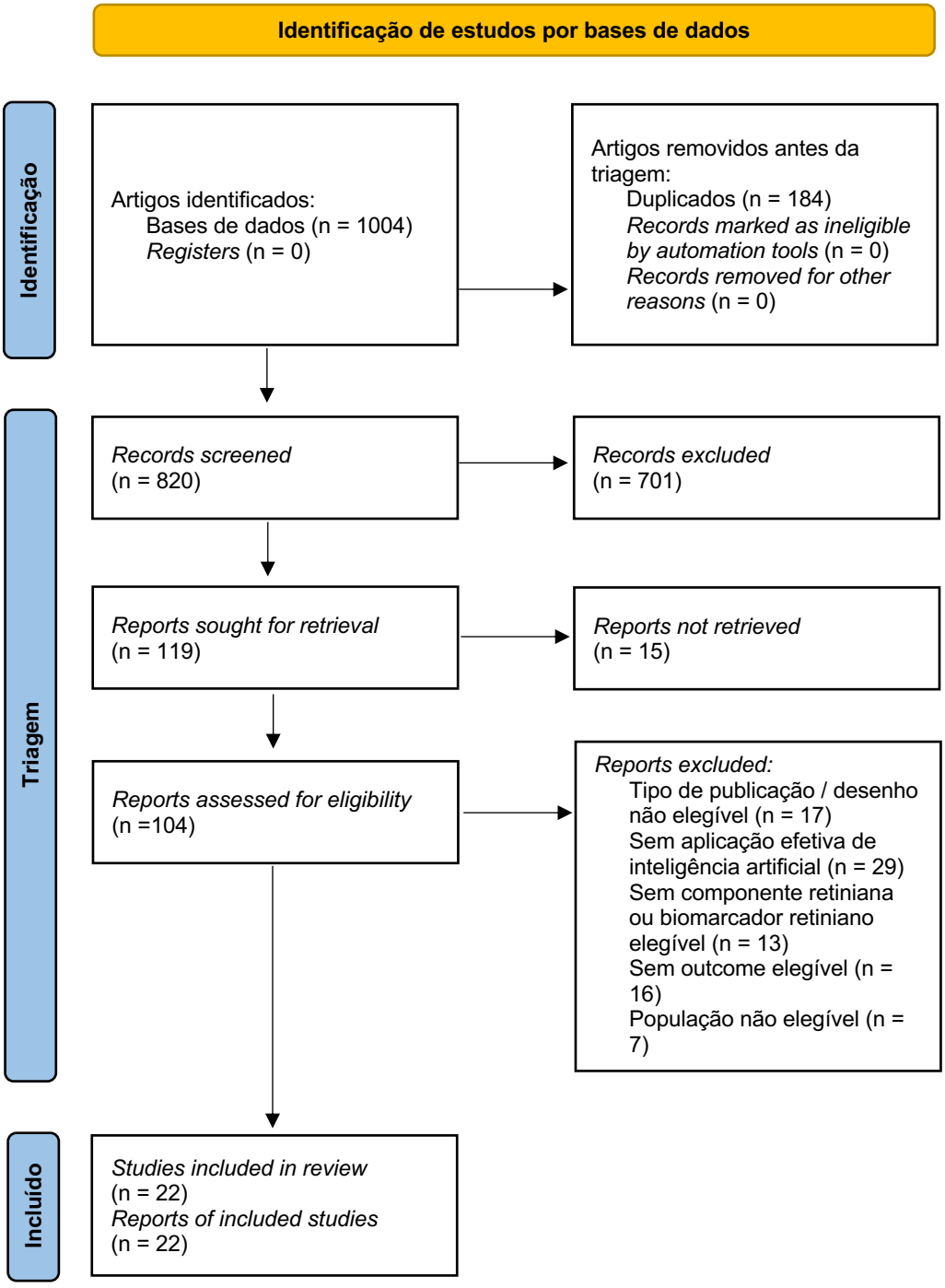
- Estudos realizados em modelos animais ou *in vitro*.
- Artigos focados puramente em oftalmologia sem qualquer relação estabelecida com o status microvascular, cardiovascular ou sistémico.
- Resumos de conferências sem publicação do texto integral, protocolos de estudo, editoriais ou opiniões de especialistas.
- Estudos que se baseassem exclusivamente em fatores de risco clínicos sem a extração de *features* por Inteligência Artificial a partir de imagens ou de biomarcadores retinianos.

Seleção de Estudos e Extração de Dados

Após a execução da pesquisa nas bases de dados, os resultados foram exportados para um software de gestão bibliográfica, onde se procedeu à remoção de registos duplicados. A seleção seguiu um processo em duas fases. Na primeira fase, procedeu-se à leitura de títulos e resumos (*abstracts*) para excluir as publicações irrelevantes ao tema. Na segunda fase, os artigos selecionados preliminarmente foram sujeitos a uma leitura integral (*full-text*), avaliando o cumprimento estrito dos critérios de elegibilidade.

O processo culminou na inclusão de um *pool* final de 22 artigos científicos, que constituíram a base de síntese qualitativa e descritiva para o desenvolvimento desta dissertação de mestrado. Os dados foram extraídos e organizados de acordo com a arquitetura de *Deep Learning* utilizada, a modalidade de imagem (retinografia, OCT ou OCT-A), o alvo diagnóstico pretendido e as métricas de performance reportadas pelos autores (nomeadamente a Área Sob a Curva ROC - *AUC*, Sensibilidade, Especificidade, *Accuracy* e *Hazard Ratios*).

FLUXOGRAMA PRISMA



INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares correspondem à principal causa de mortalidade a nível global, sendo todos os anos responsáveis cerca de 18 milhões de mortes e representando um enorme desafio clínico, social e económico[1, 3]. A identificação precoce de indivíduos em risco é crucial para a implementação de estratégias de intervenção dirigidas, tendo como finalidade reduzir a prevalência da doença e melhorar as taxas de sobrevivência. No entanto, as ferramentas clínicas tradicionais para a avaliação cardiovascular (como a ecocardiografia, a tomografia computorizada e a ressonância magnética) e os scores de risco baseados em análises laboratoriais são frequentemente morosos, dispendiosos e de acessibilidade limitada para rastreios em larga escala[1, 7].

Deste modo, o sistema microvascular ocular, mais concretamente a retina, apesenta semelhanças anatómicas e fisiológicas únicas com os sistemas cardiovascular e cerebral, funcionando, assim, como uma verdadeira "janela" não invasiva para a avaliação da saúde sistémica[1, 3]. As alterações microvasculares subclínicas detetadas na retina podem desempenhar um papel importante como preditores de mortalidade e morbilidade cardiovascular[8]. Os biomarcadores retinianos clássicos, nomeadamente o calibre arteriolar retiniano (CRAE), o calibre venular retiniano (CRVE) e o rácio arteriovenoso (AVR), bem como a tortuosidade vascular, têm sido correlacionados de forma independente com a hipertensão arterial (HTA), a doença arterial coronária e o acidente vascular cerebral (AVC)[1, 8].

Modalidades de Imagem e Biomarcadores Retinianos

A avaliação da microvasculatura retiniana e a extração de biomarcadores para a estratificação do risco cardiovascular assentam em diversas modalidades de imagem não invasivas, cada uma oferecendo perspetivas complementares da anatomia e função ocular[3, 9].

A Retinografia (Fotografia do Fundo do Olho) é a ferramenta diagnóstica mais tradicional e amplamente utilizada, fornecendo uma visão bidimensional (2D) da superfície da retina e da geometria vascular. Através desta modalidade, é possível identificar características morfológicas e extrair biomarcadores quantitativos clássicos, com destaque para o CRAE, o CRVE e a sua relação expressa pelo AVR[1]. A retinografia permite ainda a avaliação da tortuosidade vascular e da

dimensão fractal, cujas alterações refletem modificações na arquitetura e complexidade da rede capilar induzidas por estados hipertensivos e doenças cardiovasculares (DCV)[1]. Para além das métricas vasculares, esta modalidade é essencial na identificação de lesões estruturais indicativas de dano microvascular, tais como microaneurismas, hemorragias e exsudatos[5, 6].

A Tomografia de Coerência Ótica (OCT) representa um avanço tecnológico estrutural ao fornecer imagens transversais tridimensionais (3D) de alta resolução, permitindo uma análise em profundidade[9]. Esta técnica possibilita a quantificação exata da espessura de camadas individuais da neuro-retina, como a camada de fibras nervosas da retina (RNFL) e a camada de células ganglionares (GCL), além de avaliar a integridade e a arquitetura da coroideia[9]. Esta capacidade de segmentação profunda revela-se fulcral, pois permite detetar alterações microestruturais e degenerativas subtis que podem preceder as manifestações clínicas visíveis na retinografia padrão[9].

Mais recentemente, a Angiografia por Tomografia de Coerência Ótica (OCTA) surgiu como uma extensão funcional disruptiva na imagiologia ocular[9]. Tratando-se de um método não invasivo que dispensa a injeção de corantes de contraste, a OCTA permite visualizar e mapear as redes capilares e a microcirculação coriorretiniana[8]. Esta tecnologia consegue isolar e quantificar a densidade vascular no plexo capilar superficial e profundo, extraindo métricas hemodinâmicas complexas, como os índices de perfusão e a quantificação exata da zona avascular da fóvea[7, 8]. Deste modo, a OCTA fornece dados vitais sobre a disfunção microvascular isquémica associada à patologia sistémica[8].

O papel da Inteligência Artificial e Deep Learning

Apesar da sua validade clínica, a extração manual destas características vasculares a partir de imagens de fundo de olho ou de OCT e OCTA é um processo moroso, ineficiente e sujeito a uma considerável variabilidade interobservador e erros de medição manual[1, 10]. É perante estas limitações que a Inteligência Artificial (IA), com destaque para a aprendizagem profunda (*Deep Learning* - DL) e as redes neuronais convolucionais (CNNs), tem assumido um papel revolucionário na imagiologia médica[1, 3]. A evolução tecnológica nas últimas décadas impulsionou a transição da Aprendizagem Automática, *Machine Learning (ML)* tradicional, para o DL. Enquanto os métodos algorítmicos convencionais exigiam a extração manual e morosa de características por especialistas (como a identificação e medição manual do calibre dos vasos), o DL revolucionou a análise da imagem médica[5]. Esta tecnologia avançada utiliza redes neuronais com múltiplas camadas que

processam as imagens em bruto e extraem automaticamente os padrões ocultos e complexos, sem necessitarem de pré-processamento exaustivo ou de características inseridas manualmente por humanos[5].

Neste contexto, as CNNs assumem um papel de destaque absoluto. As CNNs são uma arquitetura de DL especificamente desenhada para a visão computacional e processamento de imagem, sendo a espinha dorsal da grande maioria dos algoritmos oftalmológicos atuais[5]. Através de operações de convolução, estes algoritmos têm a capacidade ímpar de aprender características visuais de forma hierárquica diretamente a partir dos píxeis[5]. É esta arquitetura que permite ao computador captar não só detalhes finos e locais na retina (como microaneurismas, hemorragias e exsudatos), mas também compreender a distribuição global e estrutural das lesões, tornando a análise de retinografias altamente exata, rápida e imune à variabilidade e subjetividade humana[5].

Os modelos de IA demonstraram a capacidade de extrair autonomamente características retinianas de alta dimensão, descobrindo anomalias subtis que escapam à avaliação humana[1, 3]. A aplicação de algoritmos de DL em imagens retinianas provou ser eficaz na predição não invasiva de múltiplos fatores de risco cardiovascular, incluindo a idade biológica, o sexo, a pressão arterial, o índice de massa corporal (IMC), a hemoglobina glicada e o perfil lipídico[3, 8]. Mais ainda, a IA aplicada à retina demonstrou uma elevada capacidade discriminativa na estimativa do risco de doença cardiovascular aterosclerótica a 10 anos e na predição de eventos cardiovasculares adversos major (MACE)[1, 7]. O desempenho preditivo destes algoritmos tem-se revelado comparável, ou nalguns casos superior, ao dos modelos de risco clínico tradicionais já estabelecidos, como o *Framingham Risk Score (FRS)*, o *QRISK3*, o *Pooled Cohort Equations (PCE)* e o *SCORE2*[1, 11]. A fusão multimodal de imagens do fundo de olho com variáveis clínicas básicas tem otimizado ainda mais a precisão e a reclassificação do risco[1].

Para além da doença coronária, a IA tem um papel de destaque na patologia hipertensiva e microvascular. Na HTA, a IA permite automatizar a classificação artéria-veia, o cálculo rigoroso do rácio AVR e a quantificação da tortuosidade vascular, parâmetros cruciais para a graduação objetiva da severidade da retinopatia hipertensiva e deteção precoce de lesões de órgão-alvo[10]. De igual modo, algoritmos treinados estão a ser ativamente explorados para a deteção da doença arterial periférica (DAP) e para a identificação de biomarcadores (como microaneurismas e variações da camada de fibras nervosas) com valor preditivo para o risco de AVC[3, 10].

Objetivo

Assim, a IA apresenta um papel altamente promissor na análise de biomarcadores e imagens retinianas, com um potencial disruptivo na prevenção e avaliação clínica através de técnicas custo-efetivas. A presente revisão narrativa visa, numa vertente global, analisar o papel da IA aplicada às imagens e biomarcadores retinianos na deteção, predição e estratificação do risco cardiovascular, HTA e DAP, sintetizando a evidência científica mais recente e colmatando a heterogeneidade metodológica atualmente existente na literatura

DESENVOLVIMENTO

Fundamentos Anato-Fisiológicos: A Retina como Janela Microvascular

A premissa de que a retina funciona como um espelho fidedigno da saúde cardiovascular global alicerça-se em fortes bases embriológicas, anatómicas e fisiológicas. Do ponto de vista do desenvolvimento, a retina é uma extensão direta do sistema nervoso central, partilhando origens embriológicas comuns que lhe conferem características estruturais e funcionais análogas às redes vasculares cerebrais e cardíacas[12, 13].

Ao contrário de outros leitos vasculares periféricos, a microcirculação retiniana é caracterizada por ser um sistema arterial terminal (*end-arterial*), desprovido de anastomoses e de esfíncteres capilares, conectando diretamente as arteríolas terminais às vénulas. A parede das pequenas artérias e arteríolas da retina é composta por uma espessa camada de células musculares lisas, sendo o seu tónus regulado por mecanismos de autorregulação miogénica e metabólica e não por inervação autonómica. Sendo o tecido com o maior consumo de oxigénio por volume do corpo humano, a retina adapta ativamente o seu calibre vascular (e consequente fluxo sanguíneo) em resposta às necessidades metabólicas e variações na pressão de perfusão[8].

Devido a esta ausência de anastomoses protetoras e à elevada exigência metabólica, o endotélio retiniano é particularmente suscetível ao stress oxidativo e às alterações hemodinâmicas[8]. Consequentemente, agressões sistémicas crónicas, como a HTA e a disfunção endotelial (que precedem a aterosclerose), manifestam-se precocemente nesta rede terminal[13]. A tecnologia avançada, como a OCT, tira partido desta organização anatómica para isolar e analisar camadas específicas da neuroretina, nomeadamente a RNFL e a GCL — onde residem as células ganglionares, as suas sinapses e axónios — e a coróide, permitindo correlacionar a atrofia ou espessamento destas estruturas com eventos isquémicos e dano cardiovascular sistémico[8].
É esta arquitetura microvascular singular que torna a retina o alvo ideal para algoritmos de IA desenhados para a estratificação do risco sistémico.

Predição de Fatores de Risco e Eventos Cardiovasculares através de IA

A avaliação do risco cardiovascular é o pilar fundamental para a identificação precoce de indivíduos em risco e para a implementação de estratégias preventivas e terapêuticas direcionadas. Historicamente, a estratificação do risco tem dependido de modelos multifatoriais que combinam

dados demográficos com análises laboratoriais e medições vitais. Contudo, a retina apresenta-se como uma janela não invasiva ímpar para a saúde vascular sistémica, refletindo de forma direta a disfunção microvascular e as alterações cardíacas subclínicas[4]. Com a revolução da IA, nomeadamente através de algoritmos de DL, tornou-se possível extrair de forma autónoma características retinianas de alta dimensão a partir de exames imagiológicos oftalmológicos, superando a dependência da medição manual morosa e sujeita a erro humano[3].

Predição e Estratificação do Risco Cardiovascular: De " *Oculomics* " à IA Multimodal

A recente emergência do conceito de *Oculomics* reflete o novo paradigma de utilização de biomarcadores oculares para a predição de doenças sistémicas. A aplicação de modelos de DL, predominantemente de CNNs como a arquitetura *Inception-v3* e *ResNet*, em retinografias coloridas (CFP), tem demonstrado uma capacidade notável para prever uma ampla panóplia de fatores de risco cardiometabólicos[3]. Algoritmos treinados em grandes bases de dados populacionais conseguem extrair com precisão a idade do paciente, o sexo biológico, a pressão arterial sistólica (PAS), o IMC e os níveis de hemoglobina glicada apenas a partir de uma única imagem retiniana[3]. O desempenho destas redes atinge valores preditivos elevados, com a área sob a curva (AUROC) a alcançar frequentemente valores superiores a 0.90 para a identificação do sexo e elevada precisão na predição do *status* de tabagismo[3, 14].

Mais do que prever a idade cronológica, a IA introduziu o conceito revolucionário de "Idade Biológica Retiniana". A diferença matemática entre a idade biológica prevista pelo algoritmo na retina e a idade cronológica real do doente — denominada *retinal age gap* — revelou ser um biomarcador preditivo independente de mortalidade por todas as causas, rigidez arterial e incidência de eventos cardiovasculares[3]. Estes achados sugerem que a anatomia microvascular da retina reflete o envelhecimento fisiológico e a acumulação de danos vasculares sistémicos de forma muito mais fidedigna do que o mero avançar dos anos.

Para potenciar ainda mais a precisão destes algoritmos, a investigação de ponta tem transitado da análise isolada de imagens para a Aprendizagem Profunda Multimodal (*Multimodal Deep Learning* - MMDL). O raciocínio médico tradicional baseia-se na integração de múltiplas fontes de informação do doente; de igual modo, os modelos de MMDL alcançam níveis de precisão superiores ao fundirem as representações complexas extraídas das imagens retinianas com dados demográficos e clínicos básicos do paciente[1]. A evidência revela que a integração destas variáveis clínicas de rotina nos modelos de IA focados no fundo do olho melhora significativamente o desempenho

preditivo, traduzindo-se num aumento da AUROC e incrementando a reclassificação correta do risco do doente em cerca de 12% a 18% para vários *endpoints* cardiovasculares[1].

Substituição de Biomarcadores Imagiológicos Invasivos: O Score de Cálcio Coronário

Na prática clínica atual, a quantificação do *score* de cálcio da artéria coronária através de tomografia computorizada (TC) cardíaca é um biomarcador fundamental para identificar a aterosclerose subclínica e refinar a decisão de iniciar terapêutica com estatinas em doentes de risco intermédio[3, 15]. Contudo, a TC envolve exposição a radiação ionizante e apresenta limitações de acessibilidade e custo, particularmente em cuidados de saúde primários[15].

Neste contexto, a imagiologia retiniana aliada ao *DL* tem provado ser uma alternativa não invasiva viável[3]. Foram desenvolvidos *softwares* como o modelo *Reti-CVD* (anteriormente *RetiCAC*) e o *Dr. Noon CVD*, classificados como dispositivos médicos baseados em IA (*AI-SaMD*)[15, 16]. Estes sistemas foram treinados em centenas de milhares de retinografias emparelhadas com dados de TC cardíaca para estimar a probabilidade da presença de calcificação coronária sem necessidade de radiação[15, 16]. O modelo *Dr. Noon CVD*, em particular, gera um *score* de risco de 0 a 100, classificando os doentes em risco baixo, intermédio e alto, demonstrando na literatura uma excelente repetibilidade e reprodutibilidade de resultados, independentemente do estado do cristalino[15]. De igual modo, o *Reti-CVD* provou estratificar com sucesso o risco de eventos cardiovasculares a 10 anos, comparando-se favoravelmente à estratificação obtida por *scores* clínicos invasivos[16].

Estimação e Otimização de Scores de Risco Clínico Tradicionais

A eficácia da IA retiniana tem sido amplamente comparada com *scores* de risco estabelecidos, tais como o *PCE*, o *FRS*, o *SCORE2* e o *QRISK3*[1, 11, 16]. Em ensaios de validação de larga escala utilizando as coortes do *UK Biobank* e do *Singapore Epidemiology of Eye Diseases*, o biomarcador *Reti-CVD* demonstrou ser capaz de identificar indivíduos de risco intermédio e alto (definidos pelos cálculos tradicionais do PCE, QRISK3 e FRS modificado) com sensibilidades e especificidades consistentemente superiores a 80%[16].

Ainda no espetro da predição de *scores* clínicos, um desafio comum na análise de sobrevivência e na predição de risco de doenças major é o problema da subestimação, em que os modelos

matemáticos convencionais exibem viés para a predição de risco baixo[17]. Para mitigar este erro, modelos recentes de *DL* adotaram a regressão ordinal para prever os *scores* da Organização Mundial de Saúde (WHO-CVD) a 10 anos a partir do fundo do olho, resultando numa distribuição de predição muito mais natural e alinhada com a realidade clínica. Estes modelos ordinais alcançaram um AUROC de 0.849 para risco moderado e 0.874 para risco elevado, evidenciando, através de mapas de saliência, que o algoritmo foca a sua análise nos pequenos vasos periféricos da retina e na área macular[17].

Noutras populações asiáticas, algoritmos de DL como o *Inception-ResNet-V2* modificados para prever o logaritmo do risco da Doença Cardiovascular Isquémica (ICVD) a 10 anos alcançaram um poder discriminativo extraordinário, com um valor de R-quadrado (R^2) ajustado de 0.876 e um AUC de 0.971 na validação interna, demonstrando a sua utilidade como ferramenta central de rastreio[12].

Predição Direta de MACE e o Impacto Fisiopatológico

Para além de prever fatores e estimativas de risco, a imagiologia retiniana com DL consegue prever a ocorrência futura de MACE, que incluem o enfarte agudo do miocárdio (EAM), AVC e insuficiência cardíaca[1, 4]. Numa coorte prospetiva de doentes com doença renal crónica (DRC), o modelo de DL *CARE-CKD*, que avaliou mais de 380 características vasculares retinianas (incluindo tortuosidade, ângulos e conetividade de ramos arteriolares e venulares), demonstrou uma forte capacidade prognóstica para MACE (Índice C = 0.70; *Hazard Ratio (HR)* = 3.95), superando de forma estatisticamente significativa os calculadores clínicos de Framingham e PREVENT[4].

Uma das descobertas mais disruptivas nesta área clínica prende-se com a avaliação da pressão arterial. Sabe-se que a retina exibe adaptações crónicas bem documentadas em resposta a elevações da PAS e que essas alterações se correlacionam com a doença cardiovascular aterosclerótica[18]. Um estudo recente desenvolvido na coorte do *UK Biobank* demonstrou que a PAS prevista pelo modelo de IA a partir das imagens retinianas possui uma correlação significativamente mais forte e fidedigna com futuros eventos ateroscleróticos cardiovasculares do que a própria PAS medida no consultório com braçadeira (0.067 vs 0.049, p=0.008)[18]. Devido à elevada variabilidade fisiológica e metodológica na medição tradicional em ambiente clínico, os autores postulam que a vasculatura retiniana avaliada por IA atua como um "dosímetro" anatómico, refletindo a carga e a exposição cumulativa a longo prazo à pressão arterial elevada, tornando-se, assim, um biomarcador preditivo muito mais robusto e estável do que medições pontuais isoladas[18].

A Evolução para OCT e OCTA na Estratificação de Risco

Embora a maioria da literatura foque o uso de retinografias coloridas, o advento da OCT e da OCTA abriu uma nova fronteira na análise do risco cardiovascular através da captação de imagens tridimensionais (3D) de alta resolução e quantificação do fluxo capilar[9, 19].

A riqueza volumétrica da OCT permite resolver informações em profundidade sobre a cito-arquitetura, detetando alterações microvasculares subtis que precedem os danos visíveis na fundoscopia[9]. Recorrendo a uma abordagem não supervisionada com *Variational Autoencoders* para extração de características em imagens OCT 3D, aliada a um classificador *Random Forest*, foi possível diferenciar pacientes em risco de sofrerem um EAM ou AVC nos 5 anos seguintes[9]. De forma notável, as técnicas de explicabilidade deste modelo revelaram que a camada da coroideia assumia o papel de principal preditor estrutural para futuros eventos cardiovasculares[9].

Simultaneamente, a integração de dados quantitativos extraídos de fotografias do fundo de olho pelo software SIVA com as métricas do plexo capilar superficial fornecidas pela OCTA foi avaliada num estudo piloto utilizando algoritmos de *ML* supervisionados (como o *Naïve Bayes* e o *K-Nearest Neighbors*). Esta fusão de dados retinianos permitiu prever com elevado rigor a pontuação do sistema *AHA Risk Score* (precisão de 81.25%), do *SCORE Risk* (75.64%) e da complexidade da doença coronária através do *Syntax Score* (com uma precisão de predição notável de 96.53%)[19]. Estas descobertas reiteram que a análise algorítmica da microvasculatura, em particular da perfusão foveal e estrutura peripapilar captada pela OCTA, detém um imenso valor translacional para a clínica diária[19].

A Otimização através da Fusão Multimodal

Por fim, os estudos mais avançados sublinham que a imagiologia isolada pode não fornecer um quadro completo para uma patologia tão sistémica e multifatorial como a DCV[7]. A fusão de redes neuronais alimentadas por imagens retinianas com variáveis clínicas e laboratoriais clássicas (como sexo, idade, IMC e perfil lipídico) — os chamados modelos multimodais — aumenta sistematicamente as métricas de precisão, reclassificação do risco (Net Reclassification Index) e o AUROC, quando comparados com o uso de imagens isoladas ou de tabelas clínicas estritas[1, 9, 11]. Esta abordagem em "funil multimodal", onde os modelos extraem dados implícitos do globo ocular e os combinam com factos analíticos do doente, otimiza as taxas de verdadeiros positivos e

promove uma reclassificação do risco capaz de revolucionar as políticas de prevenção e triagem populacional em saúde cardiovascular[1, 9].

Hipertensão e Retinopatia Hipertensiva

A HTA é uma doença crónica caracterizada pela elevação persistente da pressão arterial sistémica, constituindo um dos fatores de risco mais significativos para a falência de órgão-alvo[10]. Ao nível ocular, esta elevação de pressão sustentada causa alterações estruturais e fisiológicas nos vasos retinianos, resultando na retinopatia hipertensiva[10]. A progressão da retinopatia hipertensiva manifesta-se através de sinais clínicos clássicos, tais como o estreitamento arteriolar, aumento da tortuosidade, cruzamentos arteriovenosos patológicos, hemorragias, exsudados algodonosos[10]. O reconhecimento precoce destas alterações é imperativo para impedir complicações severas, como a perda de visão e o compromisso cardiovascular, sendo a avaliação fundoscópica uma ferramenta mandatória[10]. A integração de IA está a revolucionar progressivamente a análise destes achados, permitindo uma deteção e graduação rigorosas, ultrapassando as limitações da dependência humana.

Extração Automatizada de Biomarcadores e Calibres Vasculares

A quantificação dos calibres dos vasos retinianos, nomeadamente o CRAE, o CRVE e o respetivo AVR, é vital para a avaliação da retinopatia hipertensiva[10]. Historicamente, esta medição dependia de *softwares* semiautomáticos morosos, como o IVAN. Contudo, o DL revelou-se capaz de automatizar e otimizar este processo[20].

Num ensaio metodológico de segmentação vascular, foi aplicada uma arquitetura *U-Net* de 4 níveis para a extração do fundo do olho, executando simultaneamente a segmentação dos vasos e a classificação artéria-veia[20]. Este modelo alcançou uma precisão formidável, com uma taxa de erro de reconhecimento de apenas 1,26% para as artérias e 0,79% para as veias[20]. A análise estatística confirmou que o CRAE e o AVR medidos autonomamente pela IA estão inversamente associados ao risco de hipertensão (onde valores mais baixos de calibre sugerem estreitamento arteriolar e maior risco hipertensivo), apresentando um valor de diagnóstico comparável e sobreponível ao do tradicional *software* IVAN[20].

Para maximizar a identificação da retinopatia hipertensiva através da vasculatura, propôs-se uma rede inovadora de atenção cruzada (*cross-attention neural network*)[13]. Esta abordagem heterogénea combina a forte capacidade de extração de informação semântica local CNNs, como a arquitetura *ResNet50*, com a capacidade de processamento espacial de longo alcance típica das estruturas *Transformer*[13]. O modelo foca-se na obtenção do rácio de pixéis dos vasos, que atua como um marcador direto da doença. Como a retinopatia hipertensiva induz constrição vascular, regista-se uma diminuição da contagem de pixéis pertencentes aos vasos, fazendo do acompanhamento do decréscimo do rácio de pixéis dos vasos uma métrica sensível para a monitorização da doença[13].

Arquiteturas de DL no Estadiamento da Retinopatia Hipertensiva

A classificação da gravidade da retinopatia hipertensiva é geralmente efetuada em várias fases evolutivas (normal, ligeira, moderada, severa e maligna) com base em métricas como o AVR e as lesões presentes[10]. O diagnóstico assistido por computador enfrenta tradicionalmente o desafio do desequilíbrio de classes, pois escasseiam imagens com anotações de lesões específicas da retinopatia hipertensiva nos *datasets*[5].

Para ultrapassar este obstáculo, foi desenvolvida uma arquitetura híbrida que funde a rede convolucional pré-treinada *ResNet-50* (competente na extração de características locais como microaneurismas e hemorragias) com uma *Vision Transformer* modificada, que integra mecanismos de auto-atenção global e local (*locality self-attention*) para analisar a estrutura espacial completa da retina[5]. Utilizando uma abordagem de treino com desacoplamento de representação e classificador para preservar a distribuição original dos dados e focar a aprendizagem nas classes minoritárias, este sistema híbrido obteve uma precisão média de 0,9688 na classificação das fases de severidade da retinopatia hipertensiva[5].

Paralelamente, para abranger todo o espetro clínico (as 5 fases de severidade, incluindo a normalidade e a retinopatia hipertensiva maligna), foi concebido o sistema HYPER-RETINO[21]. Este sistema emprega segmentação semântica e baseada em instâncias para detetar lesões específicas de forma rigorosa[21]. Seguidamente, utiliza a arquitetura *DenseNet*, sustentada em blocos densos, para extrair características globais profundas[21]. Num estudo com anotações de oftalmologistas especialistas, o sistema HYPER-RETINO alcançou uma área sob a curva (AUC) de 0,92 na distinção

objetiva e automatizada entre as 5 classes, validando o seu potencial no contexto de triagem oftalmológica global[21].

Modelos Leves (*Lightweight*) e Escalabilidade Clínica

Embora as arquiteturas DL atinjam uma precisão clínica elevada, a sua implementação no terreno, sobretudo em países em desenvolvimento e cuidados de saúde primários, debate-se com a exigência computacional das redes pesadas. As câmaras móveis de fundo de olho e *smartphones* não possuem a memória ou capacidade de processamento exigidas para modelos densos[6].

Em resposta a esta lacuna transacional, foi proposto o sistema *Mobile-HR*[6]. Esta solução baseia-se na integração da arquitetura *MobileNet*, conhecida pela sua eficiência em dispositivos móveis, suplementada por blocos densos (*DenseBlocks*) que reciclam os mapas de características das camadas convolucionais prévias[6]. Esta otimização estrutural permite gerar mais canais representativos sem o custo excessivo de parâmetros. Integrado a uma camada final com classificador *Support Vector Machine* (SVM), o modelo leve *Mobile-HR* alcançou uma formidável precisão e um *score* F1 de 99% na dicotomização da retinopatia hipertensiva em *datasets* robustos[6]. O sistema comprovou não apenas ultrapassar o desempenho de *softwares* CAD (*Computer-Aided Diagnosis*) mais dispendiosos, como garante compatibilidade com aplicações operando em tempo real no ponto de diagnóstico[6].

Integração Multimodal na Predição da Hipertensão Sistémica

Conforme discutido anteriormente, as variáveis fisiopatológicas cardiovasculares manifestam-se sistemicamente, exigindo uma visão integrada da clínica com a *oculomics*. Neste contexto, o sistema *HyMNet* foi desenvolvido com uma arquitetura de MMDL desenhada especificamente para prever a hipertensão combinando a imagiologia com o perfil clínico[14].

O *HyMNet* extrai dados das imagens do fundo do olho utilizando a via *FundusPath* (ancorada no modelo fundacional *RETFound*, pré-treinado em 1,6 milhões de fotografias retinianas), ao mesmo tempo que processa vetores de risco cardiometabólico e demográfico estritamente acessíveis — sexo biológico e idade — através de uma via neuronal *DemographicPath* (*Fully Connected Neural Network*[14]. Ao fundir as características latentes em *IntermediateFusion*, o modelo multimodal atingiu um *score* F1 de 0,771, sobrepondo-se estatisticamente aos sistemas unimodais (que

alcançaram apenas 0,745 utilizando exclusivamente imagens e 0,752 empregando apenas dados demográficos)[14].

Notavelmente, no *HyMNet*, foi explorada a capacidade preditiva em doentes com e sem diabetes mellitus concomitante[14]. A performance diagnóstica do modelo multimodal para predição da HTA foi substancialmente amplificada em pacientes diabéticos (*score* F1 de 0,796) em contraponto com a precisão mais modesta registada na coorte não diabética (0,466), destacando a força da diabetes como uma variável de confusão fundamental no treino de modelos vasculares, ditada pela estreita inter-relação microvascular cardiometabólica no órgão-alvo[14].

DAP e Alterações Microvasculares Sistémicas

A microvasculatura retiniana partilha profundas semelhanças anatómicas, fisiológicas e embriológicas com a circulação de outros órgãos nobres, em particular o cérebro e os rins[4, 9, 13]. A disfunção endotelial, que se manifesta de forma generalizada através de alterações no calibre, aumento da tortuosidade e oclusões capilares, estabelece um denominador fisiopatológico comum entre o dano retiniano, a DRC, a DAP e as patologias cerebrovasculares isquémicas[4, 10]. Neste espetro, a imagiologia ocular e a IA fundem-se para criar a disciplina da "*oculomics*", revelando biomarcadores subtis que anunciam precocemente a falência vascular sistémica.

Deteção de DAP através de Aprendizagem de Múltiplas Instâncias

A DAP, desencadeada pela progressão da aterosclerose, afeta predominantemente a população idosa e reflete um compromisso vascular disseminado que culmina frequentemente em morbilidade severa[22]. Sendo a aterosclerose uma patologia sistémica, as manifestações estruturais podem ser identificadas nos capilares retinianos antes do surgimento da clínica periférica de isquemia.

Para capturar estas alterações ínfimas, a aplicação de CNNs tradicionais enfrenta um obstáculo técnico severo: a necessidade comum de comprimir ou reduzir a resolução das imagens de fundo de olho (*downscaling*), o que elimina a capacidade de observação de variações microvasculares delicadas[22]. Como solução, foi desenvolvido um algoritmo fundamentado na arquitetura de Aprendizagem de Múltiplas Instâncias (*Multiple Instance Learning* - MIL), ancorada num mecanismo

de atenção[22]. Esta abordagem particiona a imagem retiniana de alta resolução numa grelha de inúmeros *patches* de píxeis, extraindo vetores de características individuais sem sacrificar o nível de detalhe[22].

Nesta metodologia, o modelo MIL atingiu uma robusta AUC de 0,890 na deteção da presença de DAP[22]. De forma notável, as técnicas de explicabilidade espacial revelaram, através de mapas térmicos de atenção da rede, que os algoritmos confiam de forma clinicamente esmagadora nos píxeis circundantes do disco ótico e das arcadas vasculares temporais da retina para diagnosticar a aterosclerose periférica, atestando a presença inequívoca de fenótipos da doença sistémica na própria árvore vascular ocular[22].

Estratificação de Risco na DRC e Ocorrência de MACE

A DRC agrava de forma expressiva o risco de morbilidade e mortalidade cardiovascular. Contudo, as calculadoras de risco clássicas falham frequentemente em enquadrar a complexidade patológica e os fatores amplificadores da DRC, subestimando as estimativas[4]. Neste nicho de elevado risco, o tecido retiniano oferece uma perspetiva fenotípica direta da degeneração microvascular paralela que ocorre no nefrónio[4].

O modelo algorítmico CARE-CKD (*Cardiovascular Assessment through Retinal Evaluation in CKD*), baseado em redes *ElasticNet*, foi concebido para segmentar com precisão mais de 380 características vasculares retinianas (incluindo conectividade capilar, métricas de tortuosidade, número e ângulos de ramificações) com o objetivo de prever MACE, incluindo o EAM, insuficiência cardíaca e AVC[4].

O desempenho preditivo do CARE-CKD (índice-C de 0,70 e *Hazard Ratio* de 3,95 na dicotomização acima/abaixo da mediana de risco) provou ser estatística e clinicamente superior aos amplamente utilizados calculadores *FRS* e PREVENT[4]. Através do estudo analítico da contribuição morfológica das variáveis (recorrendo a valores de interpretabilidade de *ML*- SHAP), ficou demonstrado que o aumento do comprimento e densidade das ramificações arteriais atua como preditor de menor risco de eventos (indicativo de uma melhor viabilidade perfusional), enquanto a acentuação da tortuosidade venular e o estreitamento dos ângulos de ramificação surgem como potentes indicadores de disfunção endotelial agravada, típica da DRC e da inflamação crónica[4].

Adicionalmente, um nomograma concetualizando o *output* visual do CARE-CKD e integrando-o transversalmente com dados clínicos primários (como a taxa de filtração glomerular estimada - eGFR - e os valores de albuminúria) proporcionou uma amplificação massiva da capacidade preditiva prognóstica, permitindo classificar e distinguir doentes crónicos em camadas de vulnerabilidade que as equações analíticas convencionais não alcançavam[4].

Risco Cerebrovascular, AVC e o Impacto Prognóstico da Coroideia na OCT

Partilhando as restrições anatómicas da barreira hematoencefálica e a dependência de um fluxo microcapilar rigoroso, a rede vascular retiniana é um biossensor valioso da suscetibilidade ao AVC. Redes de IA são eficazes na localização e quantificação de achados sistémicos de risco isquémico na retinografia, através da deteção de microaneurismas (refletindo fraqueza da parede endotelial), hemorragias e alterações marcadas dos diâmetros vasculares, caracterizadas por estreitamento arteriolar acentuado em simultâneo com dilatação do leito venular sistémico[4].

No domínio avançado da imagem oftalmológica, a integração tomográfica com a OCT introduziu volumetria tridimensional e medições estruturais aprofundadas no campo da triagem cardiovascular, superando a vista fotográfica de superfície[9]. Recorrendo aos exames de OCT numa coorte populacional retrospetiva, foi implementada uma estrutura profunda auto-supervisionada alavancando a arquitetura de *Variational Autoencoders* conjugada a um classificador *Random Forest*[9].

O objetivo fulcral deste modelo preditivo consistia em identificar doentes em risco isolado de sofrerem manifestações de doença aterotrombótica aguda (EAM ou AVC isquémico) na subsequente janela temporal de cinco anos pós-imagiologia[9]. Este algoritmo multimodal alcançou um forte poder de discriminação com valores de *AUC* de 0,75, revelando um desempenho globalmente superior à ferramenta convencional padronizada *QRISK3*[9].

Crucialmente, com recurso a inovadores métodos de explicabilidade do modelo fundamentados em alterações de campos vetoriais de perturbação da rede (*vector field maps*), inferiu-se que os sinais mais vitais para predizer a iminência de doença vascular cerebral ou coronária residiam na estrutura espessa e na citoarquitetura da **camada da coroideia**, seguindo-se, num menor grau de prioridade para a rede, as métricas provenientes do epitélio pigmentar da retina (RPE) e da RNFL[9]. Este achado dita uma nova era na IA médica, atestando que a microcirculação coroido-papilar

profunda armazena as assinaturas pré-clínicas mais evidentes do desfecho das doenças oclusivas vasculares em populações de risco[9].

Desafios, Limitações e o Paradigma da "Caixa Negra"

Apesar do notável desempenho preditivo demonstrado pela IA na avaliação do risco cardiovascular, a translação clínica destas ferramentas enfrenta desafios significativos, sendo um dos principais o chamado problema da "caixa negra" (*black-box*) inerente às redes neuronais profundas[5, 12]. Embora os algoritmos de DL forneçam previsões com elevada exatidão e identifiquem padrões de risco subclínico, os seus processos matemáticos internos de tomada de decisão não são imediatamente compreensíveis ou transparentes para os profissionais de saúde[5, 12]. Esta ausência de explicabilidade constitui uma barreira à adoção generalizada, uma vez que a prática clínica exige a compreensão dos mecanismos subjacentes para fundamentar e validar um diagnóstico ou decisão terapêutica.

Para mitigar este desafio e promover a confiança da classe médica, é imperativo o desenvolvimento de modelos de IA Explicável (*Explainable AI*). Técnicas de atribuição de características, como o mapeamento de ativação de classe ponderado por gradiente (Grad-CAM), os valores SHAP (*SHapley Additive exPlanations*) e os mapas de saliência (*saliency maps*), têm sido progressivamente aplicadas à análise da retina[1, 5]. Estas metodologias geram "mapas de calor" que se sobrepõem à retinografia original, destacando visualmente as regiões exatas da imagem e as características (como a tortuosidade vascular, o disco ótico, a mácula ou micro-hemorragias) que mais pesaram na decisão final do algoritmo[1, 5, 17]. Ao evidenciar para onde a rede neuronal "olhou" durante a previsão de risco, os médicos podem cruzar esses dados com o seu próprio raciocínio clínico[1, 5].

Em simultâneo, a escassez de validação externa robusta constitui outra limitação considerável na literatura atual[1]. Muitos algoritmos são treinados em bases de dados unimodais que não refletem a verdadeira demografia populacional ou a variabilidade da qualidade das imagens captadas na prática clínica diária. A validação prospetiva e externa em coortes com diversidade multiétnica é, portanto, um passo fundamental para evitar o enviesamento (*bias*) dos dados, garantir a reprodutibilidade dos resultados e assegurar uma transição segura e regulamentada destas ferramentas da investigação computacional para o contexto clínico global[1].

CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS

As DCV mantêm-se inequivocamente como a principal causa de mortalidade a nível global, exigindo uma constante otimização das estratégias de deteção precoce e prevenção[3]. O sistema microvascular retiniano, ao partilhar marcadas semelhanças anatómicas e fisiológicas com a circulação de órgãos vitais como o cérebro e o coração, consolidou-se na literatura recente como uma verdadeira "janela" sistémica para a avaliação não invasiva do dano de órgão-alvo[1, 3].

A integração da IA, largamente impulsionada pelas arquiteturas de DL e por CNNs, permitiu ultrapassar as limitações históricas da avaliação humana em oftalmologia, nomeadamente a morosidade, a ineficiência e a suscetibilidade a erros de medição e de variabilidade interobservador[1, 3, 10].

A presente revisão narrativa demonstrou o amplo espectro de aplicações clínicas desta tecnologia. Na estratificação do risco cardiovascular, os algoritmos baseados em fotografias do fundo do olho provaram a sua competência na predição de fatores de risco sistémicos (como a idade biológica e a PAS) e na substituição de exames imagiológicos onerosos ou invasivos, nomeadamente através da estimativa do *score* de cálcio coronário[1, 3]. Mais ainda, as métricas de predição para o desenvolvimento de MACE demonstraram desempenhos clinicamente equivalentes, ou mesmo superiores, aos complexos modelos de risco tradicionais estabelecidos, como o *FRS* e o *SCORE2*[1, 3]. No contexto da hipertensão, a IA automatizou com exatidão o cálculo de biomarcadores vasculares (como o rácio arteriovenoso e a quantificação da tortuosidade) e permitiu um estadiamento padronizado da retinopatia hipertensiva[10]. No domínio da doença microvascular sistémica, modelos computacionais avançados conseguiram discernir o risco de AVC, a complexidade da DRC e até a presença de DAP, redefinindo o valor holístico da *oculomics*[4, 9].

Apesar do notável e promissor desempenho preditivo alcançado em contextos de investigação, a translação da IA retiniana para a prática clínica de rotina depara-se ainda com desafios metodológicos e éticos substanciais[1, 3]. A evidência atual apoia-se predominantemente em desenhos de estudo retrospetivos e na utilização de bases de dados concentradas em populações asiáticas e caucasianas de países de elevado rendimento, o que encerra um risco não negligenciável de viés de amostragem[1].

Neste sentido, a investigação futura deve priorizar as seguintes direções estratégicas:

1. Validação Prospetiva e Generalização Populacional: Torna-se imperativa a realização de ensaios clínicos prospetivos, multicêntricos e de larga escala em populações multiétnicas[1, 10]. Apenas através de uma validação externa rigorosa e num ambiente real de triagem (*real-world settings*) será possível aferir a verdadeira aplicabilidade, robustez e equidade dos modelos face a diferentes características demográficas e diversidade de câmaras oftalmológicas[1, 11].

2. Integração Multimodal e Avanços Imagiológicos: A evolução tecnológica deverá focar-se em abordagens de IA multimodais[3]. A fusão de medições volumétricas e de alta resolução provenientes da OCT e da sua vertente angiográfica OCTA com a retinografia clássica e a inclusão de metadados clínicos básicos do doente tem demonstrado capacidade para refinar e aumentar drasticamente a precisão preditiva[1, 7, 9]. Paralelamente, o desenvolvimento da teleoftalmologia e do uso de fotografias por *smartphones* potenciará a acessibilidade ao rastreio nos cuidados de saúde primários[1].

3. Interpretabilidade e Explicabilidade Clínica (*Explainable AI*): Para facilitar a aceitação e a confiança por parte da comunidade médica, os modelos devem afastar-se do paradigma de "caixa negra". É fulcral a integração de técnicas de interpretabilidade, como mapas de saliência (*saliency maps*) e valores SHAP, para identificar as estruturas microvasculares e as camadas coroidorretinianas precisas que induzem as decisões preditivas da rede neuronal[1, 10].

4. Adoção da Ciência Aberta e Princípios FAIR: A credibilidade e reprodutibilidade do campo exigem transparência. O futuro da investigação em IA deverá assentar na partilha de *datasets* anonimizados, pesos dos modelos e códigos-fonte em plataformas que obedeçam estritamente aos princípios FAIR (*Findable, Accessible, Interoperable, and Reusable*). Esta partilha aberta permitirá a padronização dos processos, atenuará as dificuldades dos centros com amostras reduzidas e fomentará a cooperação científica global[1, 7, 11].

Em suma, a IA aplicada à imagem retiniana possui o potencial disruptivo de complementar e transformar o atual paradigma de estratificação de risco cardiovascular, fornecendo um instrumento custo-efetivo, rápido e não invasivo. O sucesso desta tecnologia no terreno dependerá da sua contínua validação prospetiva, do rigor metodológico e da superação das barreiras de interoperabilidade clínica e ética[1, 10, 11].

Tabelas

Tabela I. Resumo do desempenho de modelos de Inteligência Artificial na predição de risco e eventos cardiovasculares a partir de imagens retinianas.

Autor (Ano)	Modelo de Inteligência Artificial	Modalidade de Imagem	Objetivo de Predição Clínica	Desempenho / Métricas (AUC, ACC, MAE)
Poplin *et al.* (2018)	CNN (*Inception-v3*)	Retinografia	Fatores de risco (Idade, Sexo biológico, PAS, Tabagismo)	AUC sexo: 0.97; AUC tabagismo: 0.71; MAE Idade: 3.26 anos.
Rim *et al.* (2021)	CNN (*EfficientNet*)	Retinografia colorida	Eventos DCV e *Score* de Cálcio Coronário (*RetiCAC*)	Melhoria da reclassificação de risco e AUC de 0.626 (integrado ao *Pooled Cohort Equation*).
Diaz-Pinto *et al.* (2022)	Modelo Multimodal (mcVAE e Regressão Logística)	Retinografia colorida + Dados Demográficos	Incidência de EAM	AUC: 0.80 (capacidade preditiva notável face ao uso exclusivo de clínica).
Tseng *et al.* (2023)	CNN (*Reti-CVD*) + Regressão de Cox	Retinografia colorida	Doença Cardiovascular a 10 anos (MACE)	AUC: 0.672; sobreposição de precisão discriminativa ao calculador *QRISK3*.
Syed *et al.* (2025)	CNN	Retinografia colorida	Previsão de *Score* de risco ASCVD a 10 anos	MAE: 0.1085; R^2 = 0.5338.
Maldonado-Garcia *et al.* (2025)	*Variational Autoencoder* + *Random Forest* (Multimodal)	OCT + Dados Clínicos	Identificação de risco de AVC ou EAM	AUC: 0.75 (Superior ao *score* clínico tradicional *QRISK3*).

Tabela II. Arquiteturas de *Deep Learning* aplicadas ao diagnóstico, classificação e estadiamento da Retinopatia Hipertensiva e Hipertensão.

Autor (Ano)	Abordagem Algorítmica	Foco da Classificação	Métricas de Desempenho	Inovação Metodológica
Zhang *et al.* (2024)	DL Customizado (Segmentação multi-nível)	Cálculo de calibres vasculares e Rácio AVR	Taxa de erro (Artérias): 1.26%; Taxa de erro (Veias): 0.79%	Processamento comparável ao software semiautomático IVAN com enorme escalabilidade populacional.
Abbas & Ibrahim (2021)	*DenseNet* (Segmentação Semântica e de Instância)	Estadiamento da Retinopatia Hipertensiva (5 Fases)	AUC: 0.92	Deteção global que inclui diferenciação de Retinopatia Hipertensiva Ligeira, Moderada, Severa e Maligna.
Sajid *et al.* (2023)	*Mobile-HR* (*MobileNet* + Blocos Densos)	Diagnóstico da Retinopatia Hipertensiva	*Accuracy*: 99%; *F1-Score*: 0.99	Arquitetura *lightweight* desenhada para baixa exigência computacional em plataformas móveis.
Baharoon *et al.* (2024)	*HyMNet* (Modelo MMDL Multimodal ancorado em *RETFound*)	Predição do estado de HTA	*F1-Score*: 0.771 (População geral); 0.796 (Em diabéticos).	Fusão inovadora entre fundoscopia pré-treinada e variáveis cardiometabólicas (Idade e Sexo).
Suman *et al.* (2025)	*ResNet-50* + *Vision Transformer* (Híbrido DRC)	Classificação de severidade com dados desequilibrados	ACC ponderada: 0.9688; Especificidade: 0.9766.	Uso de *attention* global e desacoplamento para resolver escassez de dados/desequilíbrio de classes.

Tabela III. Resumo da aplicação de modelos de Inteligência Artificial na predição de complicações microvasculares sistémicas (Doença Arterial Periférica, Acidente Vascular Cerebral e Doença Renal Crónica).

Autor (Ano)	**Modelo Algorítmico**	**Modalidade de Imagem / Dados**	**Alvo Diagnóstico**	**Desempenho Clínico Principal**
Mueller *et al.* (2022)	MIL com mecanismo de atenção	Retinografia colorida de alta resolução	PAD	AUC: 0.890; Algoritmo foca a sua atenção no disco ótico e arcadas temporais.
Madabhushi *et al.* / CARE-CKD	*DL* e Segmentação de vasos (*ElasticNet*)	Fotografias do fundo do olho centralizadas no disco ótico	Previsão de eventos MACE em doentes com DRC	*HR*: 3.95 (superando *scores* de Framingham e PREVENT).
Sabanayagam *et al.* (2020)	CNN de *DL*	Retinografia colorida	Deteção da presença de DRC	AUC: 0.91.
Raveendran Susha *et al.* (2020)	Classificadores de regressão logística e *ML*	Parâmetros vasculares extraídos da retina	Predição do risco de AVC	Elevada precisão na predição focada em microaneurismas e tortuosidade vascular.

Figuras



Figura 1. Ilustração do sistema vascular retiniano com identificação dos sinais clínicos característicos da retinopatia hipertensiva. Na imagem original, "Optic Disc" corresponde ao disco ótico, "Cotton Wool Spots" a manchas algodonosas, "Hemorrhage" a hemorragias e "AV Ratio" à avaliação do rácio arteriovenoso. Retirado de Sajid et al., 2023[6] (sob licença CC BY 4.0).

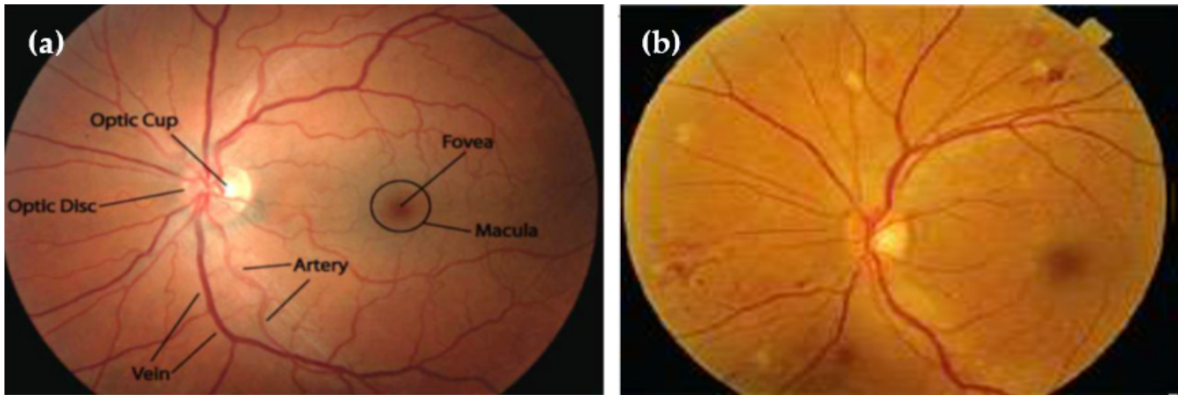


Figura 2. Comparação visual diagnóstica através de retinografia: (a) retina normal sem sinais de anomalia e (b) retina com sinais evidentes de retinopatia hipertensiva. Na imagem original, "Optic Cup" corresponde à escavação do disco ótico, "Optic Disc" ao disco ótico, "Vein" a veia, "Artery" a artéria, "Fovea" à fóvea e "Macula" à mácula. Retirado de Sajid et al., 2023[6] (sob licença CC BY 4.0).

Bibliografia

1. Kamalzadeh H, Khorrami F, Ahmadi A, Mirlohi SR, Vatankhah M, Choobin N. Through the eye to the heart: a scoping review of artificial intelligence in retinal imaging for cardiovascular disease assessment. BMC Med Inform Decis Mak. 2025;25(1):453.
2. Muthukumar KA, Nandi D, Ranjan P, et al. Integrating electrocardiogram and fundus images for early detection of cardiovascular diseases. Sci Rep. 2025;15(1):4390.
3. 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.
4. Dhamdhere R, Modanwal G, Mutha P, et al. Fundus Photograph-Derived Computational Features Predict Risk of Cardiovascular Events in the Chronic Renal Insufficiency Cohort Clinical Observational Study. Kidney360. 2026;7(1):81–93.
5. Suman S, Tiwari AK, Sachan S, Singh K, Meena S, Kumar S. Severity grading of hypertensive retinopathy using hybrid deep learning architecture. Comput Methods Programs Biomed. 2025;261:108585.
6. Sajid MZ, Qureshi I, Abbas Q, et al. Mobile-HR: An Ophthalmologic-Based Classification System for Diagnosis of Hypertensive Retinopathy Using Optimized MobileNet Architecture. Diagnostics (Basel). 2023;13(8).
7. Hu W, Yii FSL, Chen R, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Applying Deep Learning in the Prediction of the Risk of Cardiovascular Diseases From Retinal Images. Transl Vis Sci Technol. 2023;12(7):14.
8. Iorga RE, Costin D, Munteanu-Dănulescu RS, Rezuș E, Moraru AD. Non-Invasive Retinal Vessel Analysis as a Predictor for Cardiovascular Disease. J Pers Med. 2024;14(5).
9. Maldonado-Garcia C, Bonazzola R, Ferrante E, et al. Predicting cardiovascular disease risk using retinal optical coherence tomography imaging. Front Artif Intell. 2025;8:1624550.
10. Kankrale R, Kokare M. Artificial intelligence in retinal image analysis for hypertensive retinopathy diagnosis: a comprehensive review and perspective. Vis Comput Ind Biomed Art. 2025;8(1):11.
11. Li LY, Isaksen AA, Lebiecka-Johansen B, et al. Prediction of cardiovascular markers and diseases using retinal fundus images and deep learning: a systematic scoping review. Eur Heart J Digit Health. 2024;5(6):660–9.
12. Ma Y, Xiong J, Zhu Y, et al. Deep learning algorithm using fundus photographs for 10-year risk assessment of ischemic cardiovascular diseases in China. Sci Bull (Beijing). 2022;67(1):17–20.

13. Liu X, Tan H, Wang W, Chen Z. Deep learning based retinal vessel segmentation and hypertensive retinopathy quantification using heterogeneous features cross-attention neural network. Front Med (Lausanne). 2024;11:1377479.

14. Baharoon M, Almatar H, Alduhayan R, et al. HyMNet: A Multimodal Deep Learning System for Hypertension Prediction Using Fundus Images and Cardiometabolic Risk Factors. Bioengineering (Basel). 2024;11(11).

15. Hong RK, Kim M, Hong EH, et al. Quantifying the repeatability and reproducibility of Dr. Noon CVD, AI software as medical device for cardiovascular risk assessment via retinal imaging. Can J Ophthalmol. 2026;61(1):1–11.

16. Yi JK, Rim TH, Park S, et al. Cardiovascular disease risk assessment using a deep-learning-based retinal biomarker: a comparison with existing risk scores. Eur Heart J Digit Health. 2023;4(3):236–44.

17. Lin Z, Liu C, Shi D, et al. Addressing underestimation and explanation of retinal fundus photo-based cardiovascular disease risk score: Algorithm development and validation. Comput Biol Med. 2025;189:109941.

18. Squirrell DM, Yang S, Xie L, et al. Blood Pressure Predicted From Artificial Intelligence Analysis of Retinal Images Correlates With Future Cardiovascular Events. JACC Advances. 2024;3(12P1).

19. Arnould L, Guenancia C, Bourredjem A, et al. Prediction of Cardiovascular Parameters With Supervised Machine Learning From Singapore "I" Vessel Assessment and OCT-Angiography: A Pilot Study. Transl Vis Sci Technol. 2021;10(13):20.

20. Yan S, Zhao J, She H, et al. Deep Learning based Retinal Vessel Caliber Measurement and the Association with Hypertension. Curr Eye Res. 2024;49(6):639–49.

21. Abbas Q, Qureshi I, Ibrahim MEA. An Automatic Detection and Classification System of Five Stages for Hypertensive Retinopathy Using Semantic and Instance Segmentation in DenseNet Architecture. Sensors (Basel). 2021;21(20).

22. Mueller S, Wintergerst MWM, Falahat P, et al. Multiple instance learning detects peripheral arterial disease from high-resolution color fundus photography. Sci Rep. 2022;12(1):1389.