

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição IX

Capítulo 9

MECANISMOS DE PROGRESSÃO DE SINTOMAS OCULARES NO DIABETES

ALINE LISBOA COUTES¹
GUILHERME AUGUSTO ARENSO BARBOSA¹
GUILHERME BARROSO LANGONI DE FREITAS²

¹Discente – Discentes de Medicina da Universidade Estadual de Maringá - UEM.

²Docente – Departamento de Farmacologia e Terapêutica – UEM.

Palavras-chave: Diabetes, Glaucoma, Oftalmologia, Retinopatia

DOI

10.59290/5925142206

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crônica caracterizada, de forma central, pela hiperglicemia persistente, decorrente de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina. Classicamente, é classificada em diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, aos quais se somam formas específicas e o diabetes mellitus gestacional. Do ponto de vista epidemiológico, trata-se de uma condição altamente prevalente em escala global. Estimativas de 2021 indicam que cerca de 537 milhões de adultos vivem com diabetes, com predominância do tipo 2, e projeções sugerem um aumento aproximado de 46% desse número nas próximas décadas, reforçando a relevância clínica e em saúde pública da doença (HARREITER & RODEN, 2019).

Clinicamente, o DM pode se manifestar com poliúria, polidipsia, perda ponderal, fadiga, maior suscetibilidade a infecções e queixas visuais inespecíficas. A exposição prolongada à hiperglicemia leva à ativação de múltiplas vias metabólicas deletérias, resultando em complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macrovasculares (doença coronariana, cerebrovascular e arterial periférica). Tais complicações estão associadas a disfunções e lesões em diferentes tecidos e órgãos, com impacto direto no prognóstico, na funcionalidade e na qualidade de vida dos pacientes (HARREITER & RODEN, 2019).

Entre as complicações microvasculares, a retinopatia diabética (RD) destaca-se como causa importante de deficiência visual e cegueira em adultos em idade produtiva. Essa condição é usualmente classificada em retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) e retinopatia diabética proliferativa (RDP). A RDNP corresponde ao estágio inicial, caracterizado por aumento da permeabilidade dos vasos retinianos, microaneurismas e oclusão capilar, frequente-

mente de forma assintomática. A RDP representa um estágio mais avançado, em que a isquemia retiniana sustentada estimula a neovascularização em locais não habituais, favorecendo hemorragias vítreas, tração e descolamento de retina, com risco elevado de perda visual severa (WANG & LO, 2018).

Associado à RD, o edema macular diabético (EMD) constitui uma das principais causas de redução da acuidade visual em pacientes diabéticos. O EMD resulta, sobretudo, da quebra da barreira hematorretiniana e da permeabilidade capilar aumentada, com extravasamento de fluido e espessamento da mácula, frequentemente acompanhados de perfusão deficiente em decorrência da oclusão capilar (BROWNING *et al.*, 2020).

Compreender os mecanismos fisiopatológicos que sustentam a progressão das alterações oculares no diabetes é fundamental por várias razões. Esse conhecimento permite reconhecer precocemente os processos que levam ao dano visual, orientar estratégias de prevenção e rastreamento mais eficazes, selecionar intervenções terapêuticas com maior precisão e apoiar o desenvolvimento de novas abordagens que atuem diretamente nas vias responsáveis pela piora dos sintomas. Em última análise, conhecer essas bases mecanísticas é essencial para reduzir o risco de perda visual e melhorar o prognóstico funcional dos indivíduos com diabetes.

Bases Fisiopatológicas Gerais do Diabetes Relacionadas ao Olho

Do ponto de vista anatômico e funcional, a retina é um tecido neurosensorial altamente especializado, composto por múltiplas camadas de neurônios, células gliais e uma rede capilar densa, organizada para sustentar elevado consumo metabólico e precisão na transdução visual. A íntima relação entre neurônios, células da glia (como as células de Müller) e a micro-

vasculatura retiniana torna esse tecido particularmente vulnerável às alterações metabólicas desencadeadas pela hiperglicemia crônica.

Em condições de excesso de glicose, diversas vias bioquímicas são ativadas de forma desregulada. Uma das principais é a via dos polióis. Nela, a glicose que penetra nos axônios e nas células de Schwann, bem como em células retinianas, é reduzida a sorbitol pela enzima aldose redutase. O sorbitol é um álcool de açúcar hidrofílico com baixa difusão através da membrana celular; seu acúmulo intracelular favorece hiperosmolaridade, influxo de água e edema celular. Retina e células de Schwann apresentam baixa atividade de sorbitol desidrogenase, dificultando a metabolização do sorbitol e intensificando o desequilíbrio osmótico. Paralelamente, a atividade da aldose redutase consome NADPH e aumenta a proporção de NADP⁺, o que limita a regeneração de glutatona reduzida e favorece o acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs), contribuindo para o estresse oxidativo.

Adicionalmente, o excesso de NADH gerado em vias glicolíticas e no ciclo dos polióis favorece o desvio do metabolismo de carboidratos para a formação de diacilglicerol (DAG). Este, por sua vez, ativa diferentes isoformas da proteína quinase C (PKC), um eixo central na mediação de respostas inflamatórias e vasculares. A ativação da PKC está associada à expressão aumentada de mediadores como TGF- β 1, que estimula fibrose e remodelamento tecidual, e NF- κ B, um fator de transcrição chave para a transcrição de citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão e outras proteínas envolvidas no dano microvascular (OLMOS *et al.*, 2012).

No leito microvascular retiniano, a hiperglicemia prolongada leva a alterações estruturais e funcionais típicas da microangiopatia diabética. Observa-se vasodilatação, alteração do fluxo sanguíneo, apoptose de células endoteliais, per-

da de pericitos (células de suporte fundamentais para a integridade capilar), formação de microaneurismas e espessamento da membrana basal. Esses eventos comprometem a integridade da barreira hematorretiniana e predis põem à oclusão capilar e à isquemia. Em resposta à hipóxia tecidual, há aumento da produção de fatores pró-angiogênicos, particularmente o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que desempenha papel central tanto na neovascularização característica da retinopatia diabética proliferativa quanto no aumento da permeabilidade vascular (WANG & LO, 2018).

Assim, a combinação entre ativação da via dos polióis, estresse oxidativo, inflamação crônica, disfunção da PKC e dano microvascular estabelece o contexto bioquímico e estrutural que sustenta a fisiopatologia das complicações oculares do diabetes.

Mecanismos de Progressão dos Sintomas Oculares

Como mencionado, a retinopatia diabética é marcada por uma sequência de alterações microvasculares e neurais que evoluem ao longo do tempo. No espectro clínico inicial, típico da retinopatia diabética não proliferativa, observam-se microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, alterações venosas e exsudatos duros, refletindo a perda de pericitos, o dano endotelial e a permeabilidade aumentada da microvasculatura. À medida que a doença progride e a isquemia se torna mais extensa, instaura-se um ambiente pró-angiogênico que culmina na retinopatia diabética proliferativa, caracterizada pela neovascularização em superfícies retinianas e no disco óptico, com risco de hemorragia vítrea e descolamento tracional de retina. O edema macular diabético, decorrente da permeabilidade capilar anormal e da ruptura da barreira hematorretiniana, representa um dos desfechos mais diretamente relacionados à perda de acuidade visual.

A patologia microvascular retiniana está intimamente relacionada à integridade da barreira hematorretiniana, composta por dois compartimentos: interno e externo. A barreira hematorretiniana externa é formada pelo epitélio pigmentar da retina (EPR), que estabelece junções oclusivas altamente seletivas e regula a troca de solutos entre a coróide e os fotorreceptores. A barreira hematorretiniana interna é constituída por células endoteliais dos capilares retinianos, unidas por junções oclusivas, circundadas por pericitos e células gliais, em especial as células de Müller e astrócitos. Em conjunto, esses elementos regulam o microambiente retiniano, participando da liberação de fatores tróficos, antioxidantes e do controle do fluxo líquido. A quebra dessa barreira, por dano endotelial, perda de pericitos e inflamação, é um marco da retinopatia diabética, resultando em extravasamento de plasma, edema e acúmulo de exsudatos.

Além do componente vascular, a neurodegeneração retiniana tem sido reconhecida como evento precoce e relevante na história natural da retinopatia diabética. Células ganglionares da retina (CGR) e células gliais de Müller (CGM) são particularmente afetadas. As CGMs constituem o principal tipo de célula glial de suporte, atravessando praticamente toda a espessura da retina e interagindo intimamente com neurônios e vasos sanguíneos. Elas são cruciais para a manutenção da homeostase iônica, do balanço de neurotransmissores e da integridade da barreira hematorretiniana. Sob hiperglicemia crônica, essas células passam por ativação e reprogramação fenotípica, aumentando a expressão de proteína glial fibrilar ácida (GFAP), fenômeno conhecido como gliose reativa, que pode ser detectado mesmo antes das alterações vasculares clínicas.

As CGRs, localizadas na retina interna, apresentam alto metabolismo e, portanto, gran-

de sensibilidade a estressores metabólicos e oxidativos. Em modelos experimentais, a apoptose de CGRs é observada precocemente no curso do diabetes, por vezes antecedendo a degeneração capilar. A perda dessas células contribui para a redução progressiva da função visual, mesmo em estágios em que a retinopatia fundoscópica é considerada leve. Estudos também sugerem que fotorreceptores participam ativamente da lesão vascular inicial ao secretarem proteínas pró-inflamatórias e representarem uma das principais fontes de espécies reativas de oxigênio na retina, amplificando o dano oxidativo nas fases precoces da doença (ZHOU & CHEN, 2023).

Para além da retina, o diabetes exerce impacto relevante sobre a superfície ocular, em especial a córnea. Histologicamente, a córnea é constituída por um epitélio estratificado pavimentoso, estroma avascular organizado e endotélio monoestratificado, com metabolismo dependente tanto do filme lacrimal quanto do humor aquoso. Em condições diabéticas, a glicose em excesso no humor aquoso e no estroma pode levar a acúmulo de glicogênio e alterações estruturais, resultando em córnea mais frágil, de menor espessura funcional e com barreira epitelial comprometida. O nervo corneano – ramo da divisão oftálmica do trigêmeo – também sofre neuropatia, com redução do comprimento e da densidade das fibras nervosas, o que contribui para diminuição da sensibilidade corneana e prejuízo dos mecanismos tróficos locais.

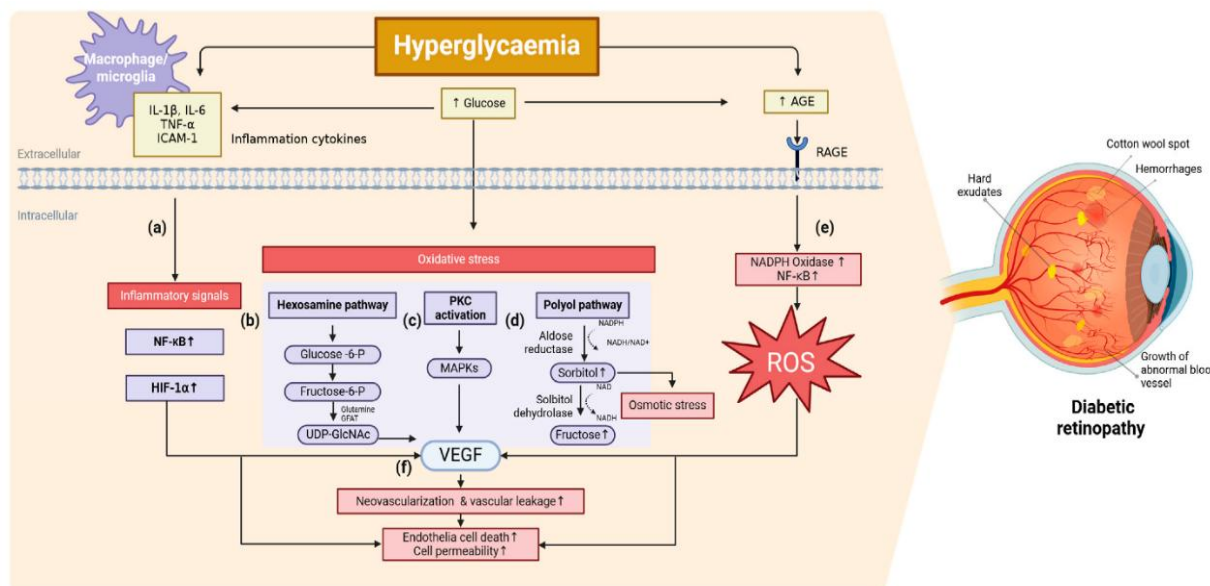
Clinicamente, pacientes diabéticos frequentemente relatam ardência, sensação de corpo estranho, xerofthalmia e dor ocular, manifestações associadas à instabilidade do filme lacrimal, à neuropatia autonômica e ao dano epitelial. O olho seco em pacientes com diabetes relaciona-se, entre outros fatores, à suscetibilidade a um déficit bioenergético mitocondrial severo na glândula lacrimal induzido pela hiperglicemia,

bem como à neuropatia autonômica, que altera o controle do sistema nervoso parassimpático sobre a secreção lacrimal. Esse conjunto de processos leva à hipofunção glandular, hiperosmolaridade da lágrima e inflamação da superfície ocular (ZHOU *et al.*, 2022).

Dessa forma, os mecanismos de progressão dos sintomas oculares no diabetes, mais especificamente da retinopatia diabética, decorrem de

uma interação dinâmica entre microangiopatia, inflamação, estresse oxidativo e neurodegeneração, afetando desde a retina neurosensorial até a superfície ocular, e explicando a diversidade e a gravidade das manifestações clínicas observadas ao longo da doença (**Figura 9.1**).

Figura 9.1 Mecanismos da patogênese induzida pela hiperglicemia na retinopatia diabética. Níveis elevados de glicose desencadeiam respostas inflamatórias, estresse oxidativo e desregulação metabólica, levando à disfunção endotelial, extravasamento vascular e neovascularização na retina



Legenda. A hiperglicemia ativa macrófagos e micróglia, promovendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α , ICAM-1), que intensificam os sinais de NF- κ B e HIF-1 α (a). O estresse oxidativo aumenta a ativação de vias metabólicas, incluindo a via da hexosamina (b), a ativação da proteína quinase C (PKC) (c) e a via do polioli (d), contribuindo para a elevação de VEGF e disfunção vascular. A hiperglicemia também favorece a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que ativam a sinalização RAGE (e), resultando em maior atividade da NADPH oxidase e produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). O acúmulo de ROS intensifica o estresse oxidativo, a morte de células endoteliais e o aumento da permeabilidade vascular. O efeito cumulativo desses processos leva à neovascularização patológica e ao extravasamento vascular (f), característicos do dano retiniano na RD. O painel à direita mostra anormalidades retinianas e achados típicos de fundo de olho associados à RD, incluindo aumento da neovascularização, manchas algodão e exsudatos duros. **Fonte.** SEO,2025

Progressão dos Sintomas e Fatores de Risco

A progressão dos sintomas oculares no diabetes resulta da convergência de múltiplos processos fisiopatológicos que se instauram e se reforçam mutuamente ao longo do tempo. A hiperglicemia sustentada atua como estímulo ini-

cial e perpetuador desses mecanismos, desencadeando aumento na produção de espécies reativas de oxigênio, ativação de vias inflamatórias e acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs). Esses fatores, em conjunto, comprometem progressivamente a integridade de células neuronais e de elementos microvasculares da retina, acelerando a perda de pericitos, a

disfunção endotelial e a fragilidade capilar. Paralelamente, células gliais e fotorreceptores reativos amplificam o ambiente inflamatório ao liberar citocinas e mais espécies reativas de oxigênio, promovendo dano adicional às estruturas retinianas.

A instalação de isquemia tecidual e a ruptura da barreira hematorretiniana configuram etapas críticas desse processo. A diminuição da perfusão estimula intensamente a produção de VEGF e outros mediadores pró-angiogênicos, contribuindo para aumento da permeabilidade vascular, edema e eventual neovascularização. Assim, a progressão da retinopatia diabética não decorre de um mecanismo isolado, mas sim de uma sobreposição gradual de insultos metabólicos, inflamatórios e estruturais que se acumulam e retroalimentam, muitas vezes antes mesmo de sinais clínicos evidentes (ANTONETTI *et al.*, 2025).

A velocidade com que essas alterações evoluem depende de fatores de risco bem estabelecidos. Entre eles, o controle glicêmico inadequado é o determinante mais relevante, pois níveis persistentemente elevados de hemoglobina glicada mantêm ativas as vias responsáveis pelo estresse oxidativo e pela inflamação crônica. A duração do diabetes permanece um dos maiores preditores de gravidade, refletindo o impacto cumulativo da exposição prolongada à hiperglicemia.

Condições sistêmicas associadas, e.g. hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e nefropatia diabética, intensificam o estresse vascular e elevam a carga inflamatória, acelerando a deterioração das estruturas retinianas. Além disso, determinados períodos biológicos, como puberdade e gestação, podem desencadear piora acelerada da retinopatia devido a mudanças hormonais e hemodinâmicas. Outro aspecto relevante é a variabilidade genética individual,

que modula a suscetibilidade aos efeitos do estresse oxidativo e da inflamação, explicando a heterogeneidade na evolução clínica entre pacientes com perfis metabólicos semelhantes (DA SILVA *et al.*, 2023).

Assim, os fatores de risco não apenas influenciam a probabilidade de progressão da doença, mas também determinam a intensidade e a velocidade com que os mecanismos fisiopatológicos se manifestam clinicamente.

Manifestações Clínicas e Correlação com os Mecanismos

As manifestações oculares do diabetes constituem um espectro de alterações que refletem diretamente os mecanismos microvasculares, inflamatórios e neurais envolvidos na fisiopatologia da doença. A hiperglicemia crônica desencadeia perda de pericitos, espessamento da membrana basal, anormalidades do fluxo capilar, aumento da permeabilidade vascular e ativação de vias angiogênicas e inflamatórias, eventos que se acumulam ao longo do tempo e repercutem tanto na retina quanto na superfície ocular. O VEGF, nesse contexto, desempenha papel central, contribuindo para o vazamento capilar, a ruptura da barreira hematorretiniana e a isquemia, pilares fisiopatológicos que se traduzem nos achados clínicos (STITT, 2016).

No âmbito retiniano, a retinopatia diabética caracteriza-se inicialmente pelo aparecimento de microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, exsudatos e irregularidades no calibre venoso (**Figura 9.2**). Manifestações diretamente relacionadas à microangiopatia induzida pela hiperglicemia (SAYIN *et al.*, 2015). A “visão borrada”, sintoma relatado com frequência por pacientes, decorre do comprometimento da barreira hematorretiniana e do acúmulo de fluido intrarretiniano, culminando no edema macular diabético, principal causa de redução de acuidade visual na doença (STITT, 2016).

Com a intensificação da isquemia, observa-se fechamento capilar progressivo e estímulo à neovascularização, marcadores da retinopatia diabética proliferativa. Os neovasos formados são estruturalmente frágeis e propensos à ruptura, levando a hemorragias vítreas e queda súbita da visão. A proliferação fibrovascular pode ainda gerar tração mecânica sobre a retina, predispondo ao descolamento tracional, uma das causas mais graves de perda visual associada ao diabetes. Em alguns casos, ocorre papilopatia diabética, caracterizada por edema do disco óptico e discreta redução visual, geralmente com evolução autolimitada, reforçando a influência da microangiopatia sobre o nervo óptico (SAYIN *et al.*, 2015; STITT, 2016).

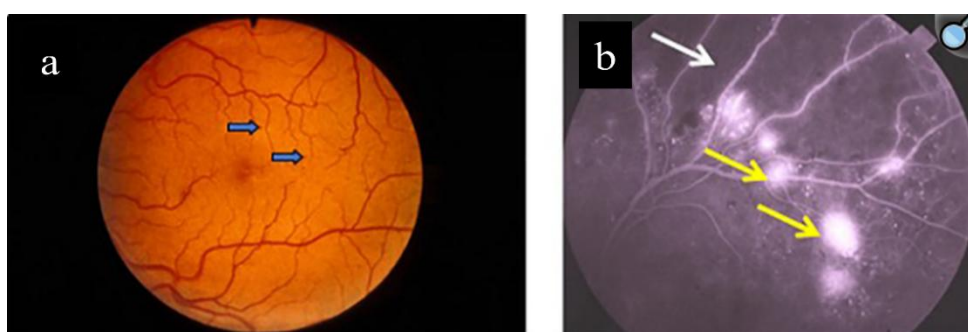
Além das alterações na retina, a superfície ocular também é afetada pelo diabetes. Sintomas como ardência, sensação de corpo estranho, fotofobia e variações na nitidez visual decorrem da instabilidade do filme lacrimal, da neuropatia corneana e do dano epitelial progressivo. O diabetes predispõe ao desenvolvimento

de ceratopatias, erosões epiteliais recorrentes e, em casos avançados, queratopatia neurotrófica, condições derivadas da redução da sensibilidade corneana, da hipofunção lacrimal e da hiperosmolaridade da lágrima (SAYIN *et al.* PEKEL, 2015; ALVES *et al.*, 2008). A fragilidade epitelial observada em pacientes diabéticos aumenta o risco de defeitos persistentes e até perfuração corneana.

No cristalino, a catarata diabética constitui importante causa adicional de diminuição da acuidade visual. Sua ocorrência é atribuída ao estresse osmótico induzido pelo sorbitol, à glicação não enzimática de proteínas cristalinas e ao dano oxidativo cumulativo, processos que aceleram a opacificação em comparação com indivíduos não diabéticos.

Assim, cada manifestação clínica representa a expressão fenotípica de mecanismos fisiopatológicos específicos, compondo um quadro integrado no qual complicações vasculares, inflamatórias e neurais se entrelaçam para determinar o curso visual do paciente diabético.

Figura 9.2 (a) fotografia do fundo do olho mostrando microaneurismas (flechas) e (b) angiografia tardia com fluoresceína mostrando permeabilidade capilar anormal como pequenas áreas de vazamento difuso de corante de microaneurismas (setas amarelas) ao redor de uma grande mancha escura e não perfundida de isquemia retiniana (seta branca)



Fonte: FORRESTER, JOHN V *et al.* 2020

Métodos de Avaliação Diagnóstica Relacionados aos Mecanismos

A avaliação das alterações oculares no diabetes deve considerar a fisiopatologia subjacente à microangiopatia, à ruptura da barreira hematorretiniana, aos processos inflamatórios e aos mecanismos neurodegenerativos. Por esse

motivo, os métodos diagnósticos utilizados atualmente englobam exames estruturais, angiográficos e funcionais, capazes de capturar diferentes dimensões da lesão ocular diabética (STITT, 2016; OLVERA-BARRIOS, 2025).

A fundoscopia permanece como ferramenta essencial no rastreamento inicial. Ela permite a identificação direta de microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, exsudatos e áreas de isquemia, que representam os primeiros sinais clínicos decorrentes da perda de pericitos, do espessamento da membrana basal e da disfunção endotelial. A oftalmoscopia é também imprescindível no monitoramento da retinopatia diabética proliferativa, permitindo a detecção de neovasos associados à hipóxia e à ativação persistente da via angiogênica (SAYIN *et al.*, 2015; STITT, 2016).

A angiografia fluoresceínica exerce papel central ao possibilitar o estudo dinâmico da perfusão retiniana. Esse exame é particularmente útil para evidenciar microaneurismas permeáveis, áreas de não perfusão capilar e zonas de isquemia macular, achados que representam o resultado final da disfunção endotelial e da ruptura da barreira hematorretiniana. A angiografia é fundamental para estratificar gravidade e orientar indicações terapêuticas, sobretudo em fases avançadas da retinopatia (STITT, 2016).

A tomografia de coerência óptica (OCT) é atualmente um dos métodos mais valiosos para avaliar o impacto estrutural do diabetes sobre a retina. A OCT detecta com alta precisão o edema macular diabético, principal causa de perda visual nesses pacientes, permitindo mensurar espessamento retiniano, fluido intrarretiniano, cistos e alterações das camadas internas. Também possibilita identificar disfunções do epitélio pigmentar e desorganização estrutural decorrente da neurodegeneração progressiva (SAYIN *et al.*, 2015; STITT, 2016).

Com os avanços tecnológicos, a OCT-angiografia (OCT-A) tornou-se ferramenta não invasiva capaz de mapear com grande detalhamento a microvasculatura retiniana. Ela permite avaliar a densidade capilar, a zona avascular foveal e regiões de rarefação vascular que

frequentemente antecedem a retinopatia visível no exame de fundo de olho. A capacidade de identificar áreas de não perfusão em fases muito iniciais reforça seu valor prognóstico, dado que a rarefação microvascular está diretamente associada ao risco de evolução para estágios proliferativos (MIRESCU, 2025; CHUA, *et al.*, 2020; STITT, 2016).

Dessa forma, o conjunto de exames disponíveis oferece uma visão integrada dos efeitos da hiperglicemia crônica sobre o tecido ocular, permitindo diagnóstico precoce, acompanhamento longitudinal e planejamento terapêutico mais preciso.

Implicações Terapêuticas

A compreensão dos mecanismos envolvidos na microangiopatia, no aumento da permeabilidade vascular, na ruptura da barreira hematorretiniana e na ativação das vias inflamatórias e angiogênicas fundamenta as estratégias terapêuticas atuais. O edema macular diabético, principal causa de perda visual, constitui o alvo central do tratamento, especialmente por meio de fármacos administrados por via intravítrea que modulam a via do VEGF, elemento-chave tanto na permeabilidade capilar quanto na neovascularização (STITT, 2016; SAYIN *et al.*, 2015).

Os agentes anti-VEGF representam o pilar terapêutico mais utilizado. Sua eficácia deriva da capacidade de reduzir o extravasamento de fluido, restaurar parcialmente a integridade da barreira hematorretiniana e diminuir a espessura macular. Na prática clínica, esses medicamentos promovem melhora anatômica e funcional, com ganho de acuidade visual, além de reduzir temporariamente o risco de evolução da retinopatia proliferativa. Esse resultado evidencia a relação direta entre a modulação da ativi-

dade microvascular e o controle dos mecanismos angiogênicos impulsionados pela hipóxia (STITT, 2016; OLVERA-BARRIOS, 2025).

Apesar disso, a resposta aos anti-VEGF é variável entre pacientes. A retinopatia diabética não se restringe à permeabilidade vascular e à angiogênese, mas envolve também inflamação, neurodegeneração e isquemia profunda, aspectos que não são plenamente abordados por esses agentes. Assim, os corticosteroides intravítreos emergem como alternativa em casos com componente inflamatório significativo ou resposta insuficiente aos anti-VEGF. Embora reduzam edema e citocinas inflamatórias, seu uso é limitado pelo risco de hipertensão ocular e progressão de catarata (STITT, 2016).

O controle sistêmico do diabetes é igualmente indispensável, pois a exposição prolongada à hiperglicemia correlaciona-se diretamente com o surgimento de edema macular, progressão da retinopatia proliferativa e aumento do risco de catarata. Dessa forma, o manejo oftalmológico deve integrar-se a estratégias multidisciplinares que envolvem endocrinologia, atenção primária e monitoramento cardiovascular. Modelos de cuidado longitudinal e integrado são fundamentais para reduzir risco de desfechos visuais graves (SAYIN *et al.*, 2015; PEI; LI, 2025).

Além das alterações retinianas, a superfície ocular também exige atenção terapêutica. A instabilidade do filme lacrimal e a neuropatia corneana requerem medidas como lubrificação ocular, higiene palpebral e controle da inflamação superficial. Em pacientes com diabetes mal controlado, intervenções na superfície ocular são essenciais para prevenir erosões epiteliais persistentes e ceratopatia neurotrófica (ALVES, 2008).

Por fim, a utilização de ferramentas diagnósticas avançadas, como OCT e OCT-A, permite estratificar melhor a gravidade, ajustar a

frequência de acompanhamento e orientar decisões terapêuticas. Embora as opções disponíveis ainda não contemplem plenamente mecanismos como isquemia e neurodegeneração, essas tecnologias contribuem significativamente para o manejo individualizado (MIRESCU, 2025; CHUA, *et al.*, 2020).

Perspectivas Futuras

As perspectivas futuras para o manejo da doença ocular diabética apontam para um modelo cada vez mais integrado, que combina avanços diagnósticos, terapias personalizadas e estratégias ampliadas de cuidado populacional. A tendência é que o diagnóstico precoce, baseado em tecnologias de alta resolução, permita intervenções antes que alterações estruturais irreversíveis se consolidem (MIRESCU, 2025; CHUA, *et al.*, 2020; STITT, 2016).

Do ponto de vista terapêutico, novas abordagens buscam atingir alvos além do VEGF, abrangendo vias relacionadas ao estresse oxidativo, inflamação crônica e neurodegeneração. A eficácia parcial dos anti-VEGF reforça a necessidade de terapias combinadas ou de agentes capazes de modular diferentes mecanismos simultaneamente, incluindo mediadores inflamatórios e fatores relacionados à hipóxia (PEI & LI, 2025).

No campo do cuidado clínico, torna-se cada vez mais evidente a necessidade de reorganizar o modelo assistencial da retinopatia diabética, posicionando-o dentro de uma lógica preventiva. Estratégias de rastreamento ativo, estratificação de risco e integração com ferramentas digitais podem ampliar a capacidade de identificar pacientes em estágios iniciais e melhorar a adesão terapêutica, especialmente em sistemas de saúde com recursos limitados (ALVES, 2008).

Assim, a convergência entre tecnologia diagnóstica avançada, inovação terapêutica e modelos de cuidado integrados representa o caminho mais promissor para reduzir o impacto visual do diabetes ao longo das próximas décadas.

CONCLUSÃO

A progressão das manifestações oculares no diabetes resulta de uma interação complexa entre alterações metabólicas, vasculares, inflamatórias e neurais desencadeadas pela hiperglicemia crônica. Processos como estresse oxidativo, acúmulo de sorbitol, formação de AGEs, ativação de vias inflamatórias e apoptose celular culminam em perda de pericitos, disfunção endotelial, espessamento da membrana basal e ruptura da barreira hematorretiniana, estabelecendo o cenário para isquemia, edema macular e neovascularização.

A neurodegeneração precoce, envolvendo células ganglionares, células de Müller e fotor-

receptores, demonstra que o componente neuronal participa desde fases iniciais da doença, por vezes precedendo alterações vasculares. Além da retina, a superfície ocular também é comprometida por mecanismos metabólicos e neuropáticos, evidenciando o caráter sistêmico do diabetes.

A detecção precoce, por meio de exames sensíveis como OCT, OCT-A e angiografia fluoresceínica, é fundamental para antecipar intervenções e reduzir o risco de perda visual. O impacto das manifestações oculares sobre autonomia, capacidade funcional e qualidade de vida reforça a necessidade de abordagens abrangentes.

A preservação da visão depende, portanto, de estratégias que integrem diagnóstico precoce, intervenções dirigidas aos mecanismos fisiopatológicos, controle metabólico rigoroso e organização eficiente dos sistemas de cuidado. O avanço simultâneo desses elementos representa o caminho mais consistente para reduzir o impacto ocular do diabetes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, MC.; CARVALHEIRA, JB.; MÓDULO, CM. *et al.* Tear film and ocular surface changes in diabetes mellitus. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 71, n. 6, p. 96-103, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0004-27492008000700018>.
- ANTONETTI, DA.; SILVA, PS.; STITT, AW. Publisher Correction: Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 21, n. 1, p. 62, 2025. <https://doi.org/10.1038/s41574-024-01053-0>.
- BROWNING, DJ.; STEWART, MW.; LEE, C. Diabetic macular edema: evidence-based management. *Indian Journal of Ophthalmology*, v. 66, n. 12, p.1736-1750, 2018. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1240_18.
- CHUA, J.; TAN, B.; WONG, D. *et al.* Optical coherence tomography angiography in diabetes and diabetic retinopathy: a review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 6, p. 1723, 2020. <https://doi.org/10.3390/jcm9061723>.
- DA SILVA, SN.; DA COSTA, MAS.; DE OLIVEIRA SOARES, J. *et al.* Retinopatia em pacientes diabéticos: fatores de risco importantes. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, v. 6, n. 13, p. 134-149, 2023. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7950770>
- FORRESTER, JV.; KALLIATH, J.; DICK, AD. *et al.* The role of inflammation in diabetic retinopathy. *Frontiers in Immunology*, p. 583687, 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583687>.
- HARREITER, J.; RODEN, M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr*, v. 131, s. 1, p. 6-15, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00508-019-1450-4>.
- MIRESCU, AE.; DELEANU, OC.; PETCU, C. *et al.* Multimodal imaging of diabetic retinopathy: insights from OCT and OCTA. *Diagnostics (Basel)*, v. 15, n. 14, p.1732, 2025. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15141732>.
- OLMOS, PR.; NIKLITSCHK, S.; OLMOS, RI. *et al.* A new physiopathological classification of diabetic neuropathy. *Revista Médica de Chile*, v. 140, n. 12, p. 1593-1605, 2012. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872012001200012>.
- OLVERA-BARRIOS, A.; SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, C.; RAMÍREZ-NÚÑEZ, JF. *et al.* Impact of anti-VEGF treatment for diabetic macular oedema on proliferative diabetic retinopathy risk: a propensity score-matched cohort study. *BMJ Open Ophthalmology*, v. 10, n. 1, p. e002234, 2025. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2023-002234>.
- PEI, X.; LI, Z. Narrative review of comprehensive management strategies for diabetic retinopathy: interdisciplinary approaches and future perspectives. *BMJ Public Health*, v. 3, n. 1, p. e001353, 2025. <https://doi.org/10.1136/bmjph-2024-001353>.
- SAYIN, N.; ŞENEL, E.; SAYIN, N. Ocular complications of diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, v.6, n. 1, p.92-108, 2015. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i1.92>.
- SEO, H.; PARK, S-J.; SONG, M. Diabetic Retinopathy (DR): Mechanisms, Current Therapies, and Emerging Strategies. *Cells*, v. 14, n. 5, p. 376, 2025. <https://doi.org/10.3390/cells14050376>.
- STITT, AW.; CURTIS, TM.; CHEN, M. *et al.* The progress in understanding the pathophysiology of diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*, v. 51, p.156-186, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.08.001>.
- WANG, W.; LO, ACY. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *International Journal of Molecular Sciences* v. 19, n.6 p.1816, 2018. <https://doi.org/10.3390/ijms19061816>.
- ZHOU, J.; CHEN, B. Retinal cell damage in diabetic retinopathy: a review. *Cells*, v. 12, n. 9, p. 1342, 2023. <https://doi.org/10.3390/cells12091342>.
- ZHOU, Q.; ZHENG, Y.; SUN, L. *et al.* Mechanistic investigations of diabetic ocular surface diseases. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, n. 13, p.1079541, 2022. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1079541>.