



## **ABORDAGEM TERAPÊUTICAS PARA A RETINOPATIA DIABÉTICA**

Maria Eduarda Ferraz <sup>1</sup>, Luiz Gustavo de Paulo <sup>2</sup>, Heloise Micheletto <sup>3</sup>, Eduardo dos Santos Souza <sup>4</sup>, Larissa Matoski Brasil <sup>5</sup>, Luís Henrique Rios Moreira Rego <sup>6</sup>, Assúria Nascimento de Mesquita <sup>7</sup>, Maria Eugênia Machado Simões Pires <sup>8</sup>, Renato Lucio da Silva Filho <sup>9</sup>, Lara Midori Brugnolo Waseda <sup>10</sup>, Mariana Chaves Cabral Alvarenga <sup>11</sup>, Vinícius Bogaz Debortolli <sup>12</sup>, Eduarda Guarienti <sup>13</sup>

 <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p2828-2841>  
recebido em 30 de Julho e publicado em 29 de Setembro de 2024

### **REVISÃO SISTEMÁTICA**

#### **RESUMO**

A retinopatia diabética (RD) é uma complicação visual associada ao diabetes mellitus (DM) que afeta principalmente adultos economicamente ativos, especialmente em regiões de baixa e média renda. Com o aumento da prevalência de DM, a RD tem se tornado uma preocupação crescente de saúde pública devido ao risco de perda de visão. A RD é uma doença microvascular que evolui silenciosamente, gerando danos irreversíveis à retina. Além do impacto pessoal e emocional, a RD acarreta altos custos para os sistemas de saúde. A etiologia da RD está ligada a fatores como hiperglicemia crônica, inflamação de baixo grau e estresse oxidativo, que causam danos vasculares na retina. Esses processos bioquímicos incluem o aumento de produtos finais de glicação avançada (AGEs), estresse oxidativo e ativação de mediadores inflamatórios, que resultam na disfunção vascular e progressão da doença. Em relação à fisiopatologia, a RD envolve inflamação crônica e mudanças microvasculares que comprometem a retina, incluindo a quebra da barreira hemato-retiniana, perda de células endoteliais e danos neuronais. O diabetes, especialmente o tipo 2, está associado à obesidade, o que intensifica os danos vasculares, contribuindo para o avanço da retinopatia. O estudo revisa a literatura sobre a importância do diagnóstico precoce da RD, com uma revisão integrativa para identificar abordagens terapêuticas. Foram analisados 121 artigos publicados entre 2019 e 2024, focando nas melhores e mais atuais estratégias de tratamento.

**Palavras-chave:** Retinopatia Diabética; Diabetes Mellitus; Complicações Visuais; Abordagens Terapêuticas.

## THERAPEUTIC APPROACHES FOR DIABETIC RETINOPATHY

### ABSTRACT

Diabetic retinopathy (DR) is a visual complication associated with diabetes mellitus (DM) that mainly affects economically active adults, especially in low- and middle-income regions. With the increasing prevalence of DM, DR has become a growing public health concern due to the risk of vision loss. DR is a microvascular disease that evolves silently, causing irreversible damage to the retina. In addition to the personal and emotional impact, DR entails high costs for health systems. The etiology of DR is linked to factors such as chronic hyperglycemia, low-grade inflammation, and oxidative stress, which cause vascular damage in the retina. These biochemical processes include increased advanced glycation end products (AGEs), oxidative stress, and activation of inflammatory mediators, which result in vascular dysfunction and disease progression. Regarding pathophysiology, DR involves chronic inflammation and microvascular changes that compromise the retina, including breakdown of the blood-retinal barrier, loss of endothelial cells, and neuronal damage. Diabetes, especially type 2, is associated with obesity, which intensifies vascular damage, contributing to the progression of retinopathy. The study reviews the literature on the importance of early diagnosis of DR, with an integrative review to identify therapeutic approaches. A total of 121 articles published between 2019 and 2024 were analyzed, focusing on the best and most current treatment strategies.

**Keywords:** Diabetic Retinopathy; Diabetes Mellitus; Visual Complications; Therapeutic Approaches.

**Instituição afiliada** – 1- Graduanda de medicina da Faculdade Pitágoras Medicina Eunápolis [dudafmshe@gmail.com](mailto:dudafmshe@gmail.com); 2- Graduando de medicina da Universidade estadual de Maringá; 3- Graduanda de medicina da Uningá (Centro Universitário Ingá); 4- Graduando de medicina da Universidade Federal Do Acre (UFAC); 5- Graduanda de medicina da Faculdades Pequeno Príncipe; 6- Graduando de medicina da Universidade estadual do Piauí- UESPI; 7- Graduanda de medicina da Universidade Federal do Acre – UFAC; 8- Graduanda de medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul); 9- Graduando de medicina da Unicesumar; 10- Graduanda de medicina da Unicesumar; 11- Graduanda de medicina da Feluma Faculdade Ciências Médicas; 12- Graduando de medicina do Centro Universitário de Votuporanga – UNIFEV; 13- Graduanda de medicina da UNICESUMAR

**Autor correspondente:** *Maria Eduarda Ferraz*

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## INTRODUÇÃO

### -Epidemiologia

A RD continua sendo uma séria complicação visual associada ao diabetes mellitus (DM) e é reconhecida como a principal fonte de perda de visão irreversível e evitável em adultos economicamente ativos, particularmente nas regiões de baixa e média renda. Entre os 537 milhões de adultos (de 20 a 79 anos) diagnosticados com DM, aproximadamente um terço apresenta indícios de RD, e um terço desse segmento está em risco de desenvolver formas severas de retinopatia ou edema macular.<sup>5,6,7</sup>

Com o significativo aumento na prevalência mundial de DM, nas últimas duas décadas, a elevada ocorrência de RD em diabéticos ressalta necessidade persistente de rastreamento efetivo. Este rastreamento é fundamental para a detecção precoce de indivíduos com sinais de comprometimento visual devido à hiperglicemia crônica, exigindo uma avaliação oftalmológica detalhada e intervenção apropriada. A RD, uma complicação microvascular que progride de forma silenciosa, no início, causa danos irreversíveis à retina, embora não seja fatal, ela causa sofrimento emocional podendo diminuir significativamente a funcionalidade diária dos pacientes e afetar profundamente a qualidade de vida deles. Adicionalmente, a RD gera impactos financeiros e pessoais significativos para os pacientes, além de representar custos elevados para os sistemas públicos de saúde, visto que o tratamento de pacientes com RD é consideravelmente mais caro em comparação com indivíduos sem a doença<sup>2</sup>.

É estimado que um terço dos diabéticos tenham algum grau de RD, e uma em cada dez pessoas com diabetes desenvolverá uma forma da doença que ameaça a visão<sup>8</sup>. À medida que a incidência global de diabetes cresce, prevê-se que o número de indivíduos afetados por RD salte de 424,9 milhões em 2017 para 628 milhões em 2045, transformando-a em uma das maiores preocupações de saúde pública. Portanto, o diagnóstico precoce e a prevenção do avanço da RD são cruciais para evitar ou mitigar a perda de visão e para reduzir os custos associados. Os tratamentos atuais se concentram nas fases mais avançadas da RD, onde o prejuízo visual já é significativo, ressaltando a necessidade de desenvolver estratégias mais eficazes para prevenir e tratar a RD em seus estágios iniciais<sup>2,10</sup>.

### -Etiologia

A Retinopatia Diabética(RD) é causada por múltiplos fatores, sendo que dentre eles, níveis glicêmicos elevados persistentemente nesses pacientes são capazes de causar pequenos danos vasculares na retina, além de induzir alterações em diversas vias bioquímicas, como o aumento dos produtos finais de glicação avançada (AGEs) e a ativação dos seus receptores (RAGE), a via do polioliol, a ativação da proteína quinase C (PKC) e a via da hexosamina. Essas mudanças resultam em estresse oxidativo que desempenha um papel crucial na geração de mediadores inflamatórios. Como consequência, ocorre a ruptura da barreira hemato-retiniana (BRB), morte de pericitos e aumento da permeabilidade vascular, levando à progressão para estágios mais avançados da RD e ao desenvolvimento de disfunções microvasculares, como já citado anteriormente<sup>2,9</sup>.

A RD é classificada como uma doença inflamatória crônica de baixo grau porque envolve uma inflamação prolongada e de baixo nível que resulta de estresse oxidativo, disfunção endotelial, ativação de mediadores inflamatórios, entre outros fatores. Essa inflamação crônica contribui para a deterioração progressiva da retina e para o desenvolvimento de complicações associadas à doença. O aumento da glicose no sangue em pacientes diabéticos leva à formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que estimulam a atividade de monócitos e macrófagos, resultando em uma elevação das citocinas pró-inflamatórias, como MCP-1, IL-6, e TNF $\alpha$ . Outros marcadores, como MMP-9, iNOS e ICAM-1, também são elevados nos olhos dos pacientes. A alta glicose e a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) podem danificar células endoteliais e neurônios da retina causando apoptose. A redução na sinalização da insulina contribui para a neurodegeneração, que é um fator crítico no desenvolvimento da RD. Além disso, biomarcadores como NGF, Apo A1, e outros, foram identificados em lágrimas e associados com a condição, podendo servir como indicadores para a RD <sup>2,11</sup>.

#### -Fisiopatologia

O processo inflamatório é uma resposta defensiva que o corpo desenvolve para se proteger de lesões ou estresse, podendo ser aguda ou crônica. A inflamação aguda age a curto prazo, no máximo 3 meses, e tende a ter efeitos benéficos, como defesa e reparo tecidual, já a inflamação crônica costuma se postergar por mais tempo, fazendo com que aquele hospedeiro fique exposto a agentes tóxicos de forma prolongada, causando alterações estruturais e moleculares na retina, frequentemente resultando em danos ao tecido e morte celular. A resposta inflamatória na vasculatura retiniana pode ser desencadeada por diversos fatores, incluindo hiperglicemia, fatores de crescimento, produtos finais de glicação avançada (AGEs), altos níveis de citocinas e quimiocinas circulantes ou no vítreo, e espécies reativas de oxigênio (ROS) <sup>11,2,13</sup>. Além disso, vários estudos revelaram níveis aumentados de várias citocinas pró-inflamatórias presentes nos humores vítreos e retinas de pacientes diabéticos. Portanto, uma vasta quantidade de evidências confirma que a inflamação crônica é um fator crítico no desenvolvimento da retinopatia diabética (DR), especialmente nos estágios iniciais. Diferentes estudos revelaram níveis aumentados de várias citocinas pró-inflamatórias <sup>2,11,12</sup>.

A progressão da RD é caracterizada por alterações microvasculares na retina, incluindo a comprometimento da barreira hemato-retiniana, dano às células endoteliais e perda de pericitos, espessamento da membrana basal vascular, obstrução de capilares, e disfunções neurais e gliais <sup>4,13</sup>. Frequentemente assintomática, a RD pode avançar significativamente antes que o paciente perceba qualquer perda de visão, o que torna as avaliações regulares vitais para monitorar a presença e evolução da doença. A classificação mais adotada na prática clínica diária para determinar os estágios da RD baseia-se nos achados do Estudo Multicêntrico de Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética (ETDRS), diferenciando a retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) da retinopatia diabética proliferativa (RDP) pela presença de neovascularização retiniana. Quando a RD afeta a mácula, resulta em edema macular diabético (EMD), a principal razão para cegueira entre pacientes diabéticos <sup>2,4,13</sup>.

#### -Diabetes e Obesidade

O diabetes mellitus é uma condição em que o corpo não produz insulina suficiente ou não responde de forma adequada a ela, resultando em níveis elevados de glicose na corrente sanguínea. Os pacientes costumam queixar-se de: aumento da sede e da frequência urinária, além da presença de açúcar na urina, sendo um sintoma clássico da patologia<sup>14,3</sup>. Essa doença pode causar danos nos nervos, afetando a sensibilidade, e comprometer os vasos sanguíneos, elevando o risco de infarto, derrame, doença renal crônica e perda de visão. A longo prazo, leva a uma série de complicações, como disfunção e falência de vários órgãos (coração, fígado, estômago, rins, músculos e nervos periféricos). O diabetes pode ser diagnosticado se a glicemia em jejum estiver em 126 mg/dl (7,0 mmol/l) ou mais. Para controlar o diabetes, é essencial adotar uma dieta equilibrada, evitando carboidratos refinados, gorduras saturadas e alimentos processados. Exercícios regulares, manter um peso saudável e, frequentemente, o uso de medicamentos para controlar os níveis de glicose no sangue são recomendados. Se a pessoa estiver com sobrepeso, a perda de peso também é importante<sup>3</sup>.

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está fortemente associado à obesidade, com cerca de 68% dos pacientes apresentando sobrepeso e adiposidade visceral significativa (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>). A obesidade contribuiu para que o DM2 se tornasse uma epidemia global, levando a complicações como retinopatia, nefropatia e úlceras de difícil cicatrização. As alterações metabólicas crônicas do DM2 resultam em complicações macrovasculares e microvasculares. A resistência à insulina, induzida pela obesidade, é consequência da inflamação crônica de baixo grau no tecido adiposo, envolvendo a ativação de macrófagos e do fator nuclear-kappa B (NF- $\kappa$ B), que produzem citocinas inflamatórias. Alterações no endotélio vascular da retina, associadas ao envelhecimento molecular precoce, favorecem a adesão de leucócitos, levando à ruptura da integridade vascular, oclusão vascular e aumento da isquemia nos tecidos periféricos e na retina. Essas mudanças podem ser detectadas antes mesmo de a hiperglicemia significativa se manifestar.<sup>3,15,16,17</sup>

## METODOLOGIA

O presente estudo pretende consolidar a literatura sobre a importância do diagnóstico precoce da Retinopatia Diabética através de uma revisão integrativa identificando, avaliando e sintetizando a literatura sobre este tópico com vistas a produzir uma interpretação completa dos achados. Para tanto, o levantamento bibliográfico foi realizado em três bancos de dados: PubMed, Uptodate, Medline, Scielo e Cochrane com o uso dos descritores: "Therapeutic approaches", "diabetic retinopathy". Sendo assim, foram incluídos artigos publicados no intervalo de tempo entre os anos de 2019 a 2024, escritos em língua portuguesa e inglesa. Além disso, também foram utilizados estudos que tinham texto completo disponível. Quanto aos critérios de exclusão, foram retirados estudos de caso e artigos que não enfatizam a abordagem terapêutica. Além disso, foram retirados estudos em que havia fuga do tema e incompatibilidade com o objetivo, artigos em duplicidade, fora do intervalo temporal descrito, e que não envolviam o espaço amostral, em análise, e textos incompletos e/ou inconclusivos. Em relação ao operador booleano, o operador lógico de pesquisa utilizado foi "AND". Logo, foram encontrados um total de 121 artigos que, quando aplicados os critérios de elegibilidade supracitados auxiliaram a responder a pergunta norteadora "Quais são as melhores e mais atuais abordagens terapêuticas na retinopatia diabética?" de modo a obter os objetos de estudo

dessa pesquisa. Em seguida, os dados obtidos foram extraídos e analisados pelos autores sendo destacados os principais pontos inerentes ao objetivo do presente estudo.

## RESULTADOS

As estratégias multimodais para a regeneração do nervo óptico têm sido exploradas para superar os desafios impostos pelo ambiente inibitório do sistema nervoso central. Pesquisas recentes têm demonstrado que combinações de abordagens terapêuticas podem promover a regeneração axonal a longa distância e, em alguns casos, recuperar parcialmente a função visual. Um exemplo notável é o estudo de De Lima *et al.*, que combinou a deleção do gene PTEN com injeções intravítreas de zimosan e análogos de AMPc, resultando na regeneração do nervo óptico além do quiasma óptico<sup>18</sup>. No entanto, essa regeneração foi acompanhada por uma orientação axonal inadequada, com muitos axônios crescendo na direção errada após o quiasma.<sup>3,18</sup>

Luo *et al.* também exploraram a deleção de PTEN combinada com zimosan (Zimosan é frequentemente utilizado para ativar a resposta imune inata em experimentos de laboratório, pois ele pode estimular a produção de citocinas por células do sistema imunológico) e AMPc, confirmando a regeneração axonal, mas novamente notaram a falta de uma orientação axonal adequada, o que compromete a restauração funcional plena. Por outro lado, estudos de Lim *et al.* sugeriram que a combinação de superexpressão de Rheb1 com estimulação visual pode superar esse problema promovendo uma regeneração axonal mais longa e na direção correta, com axônios atingindo o córtex visual. A estimulação visual parece aumentar os níveis de AMPc intracelular, contribuindo para a estabilidade dos cones de crescimento axonal<sup>4,29</sup>.

Rheb1 (Ras homolog enriched in brain 1) é uma proteína que desempenha um papel importante na regulação do crescimento celular e na sinalização celular. Ela faz parte da família dos pequenos GTPases, que são proteínas que atuam como interruptores moleculares, alternando entre estados ativos e inativos para regular várias funções celulares. Rheb1 é conhecida principalmente por sua interação com a via de sinalização mTOR (mammalian target of rapamycin). Ela ativa o complexo mTORC1 (complexo 1 do alvo de rapamicina em mamíferos), que é crucial para a regulação do crescimento celular, da proliferação e da sobrevivência. A ativação de mTORC1 por Rheb1 está associada a processos como a síntese de proteínas, o crescimento celular e o metabolismo. Além disso, Rheb1 está envolvida em processos neurobiológicos e pode ter implicações em algumas doenças, incluindo certos tipos de câncer e distúrbios neurológicos<sup>4,31</sup>.

Outra abordagem inovadora envolve o knockout das isoformas de miosina IIA e IIB, que facilitou a regeneração robusta do nervo óptico ao modificar os cones de crescimento patológicos, transformando-os em estruturas saudáveis. Essa estratégia, independente da via mTOR, pode ser combinada com terapias clássicas para potencializar a regeneração axonal. Além disso, a inibição farmacológica da miosina II, como demonstrado pelo uso de derivados de blebbistatin, surge como uma opção promissora para terapias translacionais na regeneração do nervo óptico<sup>4</sup>.

Para aproximar essas descobertas da prática clínica, é necessário adaptar as abordagens utilizadas em modelos animais para tratamentos humanos. Em vez do knockout genético de PTEN, por exemplo, estratégias baseadas em peptídeos humanos, que modulam interações

específicas do PTEN, estão sendo exploradas para melhorar a recuperação funcional após lesões do sistema nervoso central. Outras abordagens envolvem o uso de sistemas de liberação de medicamentos, como hidrogéis termossensíveis que transportam fatores neurotróficos como CNTF e FK506, ou lipossomas que entregam múltiplos moduladores de vias de sinalização nas células ganglionares da retina. Esses métodos visam promover a sobrevivência, regeneração e recuperação funcional após danos <sup>4,32</sup>.

Um avanço significativo foi a utilização da citocina projetada hiper-IL-6 (hIL-6), que demonstrou facilitar a regeneração de neuritos de maneira mais eficaz do que o CNTF ou IL-6 tradicionais. A administração de vírus adeno-associados transportando hIL-6 também promoveu uma regeneração axonal robusta além do quiasma óptico. Paralelamente, a aplicação tópica de NGF humano recombinante tem mostrado potencial na sobrevivência e regeneração das células ganglionares da retina (RGCs), com alguns estudos clínicos explorando seu uso em pacientes com retinite pigmentosa.

Embora a regeneração completa do nervo óptico e a reconstituição do circuito visual ainda representem um desafio, os avanços recentes sugerem que a regeneração do nervo óptico está se aproximando da prática clínica. Abordagens neuroprotetoras, como demonstrado no estudo EUROCONDOR, que utilizou somatostatina ou brimonidina em pacientes com retinopatia diabética, mostraram potencial, embora tenham enfrentado limitações metodológicas que impedem conclusões definitivas <sup>4,34</sup>.

No entanto, estudos recentes indicam que a combinação de neuroprotetores, como citicolina, TUDCA e NT-4, pode ser mais eficaz do que tratamentos isolados. Esses neuroprotetores atuam em várias vias, estabilizando mitocôndrias, protegendo contra o estresse do retículo endoplasmático e promovendo a mielinização e neurogênese. A aplicação tópica combinada desses agentes demonstrou efeitos neuroprotetores e regenerativos significativos em modelos experimentais de esmagamento do nervo óptico, sugerindo que tais estratégias podem ser eficazes para tratar condições como a retinopatia diabética <sup>4,37</sup>.

Essas abordagens multimodais representam um avanço significativo no campo da neurociência, trazendo novas esperanças para a regeneração nervosa e o tratamento de doenças neurodegenerativas. No entanto, mais estudos são necessários para validar essas descobertas em modelos clínicos e traduzir esses avanços para terapias eficazes para pacientes.

#### -Combinações de Terapias Genéticas e Farmacológicas:

De Lima *et al.*: Utilizaram uma combinação de deleção do gene PTEN com injeção intravítrea de zimosan e um análogo de AMPc. Esta abordagem levou à regeneração do nervo óptico além do quiasma óptico após um esmagamento do nervo. Além disso, foi observada uma recuperação funcional parcial nas avaliações das respostas optomotoras, percepção de profundidade e fotoentrainment circadiano. Apesar dos resultados positivos, a recuperação completa não foi alcançada <sup>4,30</sup>.

Luo *et al.*: Investigaram camundongos com deleção de PTEN, tratados com zimosan e AMPc, e encontraram que muitos axônios regenerados seguiam a direção errada após o quiasma óptico. Esses resultados destacam a necessidade de uma orientação axonal adequada para melhorar a regeneração <sup>4,29</sup>.

Li et al.: Usaram deleção dupla de PTEN/SOCS3 em combinação com injeção de CNTF (fator neurotrófico ciliary) e conseguiram regenerar o nervo óptico além do quiasma óptico, mas a recuperação funcional foi apenas parcial. O padrão de inervação e os potenciais evocados ainda não foram totalmente restaurados, indicando a necessidade de estratégias adicionais para alcançar uma recuperação completa <sup>4,33</sup>.

-Superexpressão de Rheb1:

Lim et al.: Demonstraram que a superexpressão de Rheb1, combinada com estimulação visual, promoveu regeneração axonal mais eficaz, com axônios atingindo o córtex visual após o quiasma óptico. A estimulação visual pode aumentar o nível de AMPc intracelular e imitar atividades neuronais fisiológicas, estabilizando a formação do cone de crescimento e ajudando a superar o ambiente inibitório do SNC <sup>4,31,34</sup>.

-Inibição de Miosina II:

Recentemente, foi mostrado que o knockout de miosina IIA e IIB facilitou uma regeneração axonal robusta após esmagamento do nervo óptico. A alteração dos cones de crescimento patológicos para cones saudáveis reduziu a formação de bulbos de retração e os axônios regeneradores foram menos desviados. Como o knockout de miosina IIA/IIB é independente da via mTOR, pode ser combinado com outras abordagens para regeneração. A inibição farmacológica da miosina II, como com derivados de blebbistatin, também é uma estratégia promissora para terapias translacionais <sup>4</sup>.

-Tradução Clínica:

Os estudos básicos frequentemente envolvem modelos animais mutantes de genes, e a transição para a prática clínica ainda enfrenta desafios. Abordagens translacionais incluem o uso de peptídeos humanos para modular interações de PTEN e sistemas de medicamentos inovadores como hidrogéis termossensíveis e lipossomas carregando moduladores de sinal. A citocina projetada hiper-IL-6 (hIL-6) mostrou-se eficaz na promoção da regeneração de neuritos ao ativar as vias JAK-STAT e mTOR. O vírus adeno-associado administrado com hIL-6 também promoveu uma regeneração robusta do axônio além do quiasma óptico. A administração tópica de NGF humano recombinante foi eficaz na sobrevivência e regeneração de células ganglionares da retina (RGCs), com testes clínicos iniciais mostrando resultados promissores para condições como retinite pigmentosa <sup>4,32</sup>.

-Futuras Direções:

As futuras soluções para o tratamento e diagnóstico da retinopatia diabética (RD) envolvem o uso de tecnologias avançadas como inteligência artificial (IA) e telemedicina <sup>27</sup>. A IA pode analisar imagens da retina para detectar RD, ajudando a evitar a cegueira. Embora eficaz, a IA não substitui exames oftalmológicos regulares e cuidados com o diabetes. A terapia com miRNA surge como uma abordagem promissora, pois pode abordar as causas subjacentes da RD ao restaurar o equilíbrio da expressão genética. Estudos mostram que certos miRNAs, como

miR-146a e miR-126, estão envolvidos na regulação de processos inflamatórios e vasculares na RD. Além disso, miRNAs circulantes como miR-25-3p e miR-320b foram identificados como potenciais biomarcadores da RD. A pesquisa contínua visa explorar novas estratégias baseadas em miRNA para o tratamento da RD, mas a verificação experimental desses alvos ainda é um desafio significativo <sup>4,36</sup>.

#### -Medicina Complementar

A medicina complementar abrange tratamentos alternativos como fitoterapia, aromaterapia e apiterapia, que, apesar de seu potencial, têm uma presença limitada na oftalmologia <sup>3</sup>. As terapias complementares podem oferecer benefícios para o manejo de condições oculares comuns, como glaucoma, catarata e degeneração macular relacionada à idade (DMRI). Entretanto, a falta de regulamentação e a necessidade de mais evidências científicas robustas dificultam a sua aceitação generalizada na prática oftalmológica. A literatura revela que cerca de 13,7% dos pacientes com glaucoma utilizam medicamentos complementares, mas muitas vezes esses tratamentos não são discutidos com os oftalmologistas, aumentando o risco de interações medicamentosas não monitoradas. O crescente interesse e a inclusão dessas terapias nos currículos médicos e diretrizes indicam uma tendência positiva, mas ainda é necessário mais rigor na avaliação científica e regulamentação. <sup>3,26</sup>

#### -Terapias Mente-Corpo

As terapias mente-corpo, incluindo práticas como exercícios físicos e técnicas de redução de estresse, têm um impacto significativo na saúde ocular, especialmente na prevenção de complicações associadas ao diabetes, como a retinopatia diabética (RD). O Nishi Health System, desenvolvido em 1927, sugere que a combinação de exercícios físicos e uma dieta adequada pode promover a saúde microvascular e prevenir doenças <sup>3</sup>. A balneoterapia de Zalmanov, que visa a melhoria da microcirculação, também é relevante nesse contexto. A medicina tradicional chinesa (MTC) oferece abordagens como o Qigong, que combina exercícios físicos, meditação e técnicas respiratórias para melhorar a saúde geral e reduzir o estresse, um fator que contribui para doenças crônicas. Estudos sugerem que o Qigong pode melhorar a circulação e a qualidade de vida, especialmente em idosos com condições crônicas, oferecendo benefícios para a saúde ocular. <sup>23,24,25</sup>

#### -Atividade Física

A atividade física regular é crucial para a prevenção do diabetes tipo 2 (DM2) e suas complicações, incluindo problemas oculares. Exercícios aeróbicos são particularmente eficazes na melhora da resistência à insulina e na redução do risco de DM2 <sup>3,18</sup>. A prática regular de exercícios não só reduz o risco de diabetes, mas também beneficia a saúde ocular ao melhorar o fluxo sanguíneo na retina e reduzir o risco de doenças como glaucoma e degeneração macular relacionada à idade (DMRI) <sup>3,19</sup>. No entanto, é importante considerar os riscos associados a exercícios de alta intensidade em pacientes com retinopatia diabética proliferativa e alta miopia, que podem enfrentar complicações como lesões vítreo-retinianas. Portanto, a prática de

exercícios deve ser adaptada às necessidades individuais e acompanhada de perto para evitar possíveis danos.<sup>3,18,19</sup>

#### -Fitoterapia

A fitoterapia, que utiliza ervas e compostos naturais para tratar condições como diabetes e suas complicações oculares, é uma área de crescente interesse. Diversas ervas têm sido estudadas por suas propriedades antidiabéticas e benefícios para a saúde ocular. Ervas como *Momordica charantia* (melão amargo), *Trigonella foenum-graecum* (feno-grego) e *Gymnema sylvestre* demonstraram efeitos positivos no controle glicêmico e na função das células beta do pâncreas. Na medicina tradicional chinesa (MTC), ervas como *Lycium barbarum* (goji berry) e fórmulas como a decocção de Siwei Jianghuang têm mostrado eficácia na retinopatia diabética. Compostos polifenólicos de plantas, como curcumina (da cúrcuma) e quercetina (um flavonoide), possuem propriedades anti inflamatórias e protetoras da retina. Contudo, a fitoterapia deve ser abordada com cautela devido a possíveis interações medicamentosas e efeitos colaterais. Por exemplo, *Hypericum perforatum* (erva de São João) pode interagir com uma variedade de medicamentos, tornando essencial uma abordagem cuidadosa na sua utilização.<sup>3,20,21,22</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem terapias complementares e alternativas (CAMs) que contrastam com os métodos convencionais. Enquanto estes focam em mecanismos moleculares específicos através de medicamentos como inibidores de AGE e compostos anti-inflamatórios, as CAMs, incluindo fitoterápicos e suplementos nutricionais, aborda múltiplos aspectos patológicos da doença, como estresse oxidativo e inflamação, apresentando menos efeitos colaterais e promovendo uma abordagem holística valorizando, a interação mente-corpo.

Entretanto, as CAMs enfrentam desafios significativos como falta de validação científica, padronização e controle de qualidade limitando sua integração na medicina convencional. Posto isto, destaca-se a necessidade de mais pesquisas para resolver as limitações técnicas das CAMs e explorar plenamente seus benefícios, sugerindo uma colaboração mais estreita entre as abordagens convencionais e alternativas no tratamento da RD.

Os avanços recentes nas estratégias de regeneração do nervo óptico revelam um panorama promissor, mas ainda repleto de desafios. As abordagens multimodais, que combinam terapias genéticas e farmacológicas, demonstraram progressos significativos na promoção da regeneração axonal e na recuperação funcional, embora a reconstituição completa do circuito visual continue sendo um objetivo distante.

Pesquisas como as de De Lima et al. e Luo et al. mostram que a combinação de deleção do gene PTEN com zimosan e análogos de AMPc pode promover regeneração além do quiasma óptico, mas a orientação axonal inadequada ainda limita a recuperação funcional plena. Em contraste, a superexpressão de Rheb1 combinada com estimulação visual, conforme evidenciado por Lim et al., mostrou-se eficaz em orientar axônios na direção correta, destacando a importância da estimulação ambiental na estabilidade do crescimento axonal.

A inovação também está presente na abordagem do knockout das isoformas de miosina IIA e IIB, que demonstrou promover regeneração robusta ao transformar cones de crescimento patológicos em estruturas saudáveis. A utilização de inibidores farmacológicos de miosina II, como os derivados de blebbistatin, surge como uma estratégia promissora para potencializar a regeneração axonal.

Na transição para a prática clínica, a adaptação de estratégias experimentais, como o uso de peptídeos humanos e sistemas inovadores de liberação de medicamentos, é essencial. A administração de citocinas projetadas, como a hiper-IL-6, e a aplicação tópica de NGF recombinante mostraram resultados promissores, indicando a viabilidade de novos tratamentos para a regeneração e sobrevivência das células ganglionares da retina.

A integração de terapias complementares e mente-corpo, como a fitoterapia e práticas de redução de estresse, também oferecem perspectivas interessantes para o manejo de condições oculares associadas ao diabetes. A prática regular de exercícios físicos e o uso de terapias complementares, como o Qigong e a fitoterapia, podem beneficiar a saúde ocular e potencialmente melhorar a resposta ao tratamento convencional.

Apesar dos avanços, a regeneração completa do nervo óptico e a recuperação total do circuito visual permanecem desafios complexos. As estratégias combinadas de neuroproteção e fatores neurotróficos mostram potencial, mas mais estudos são necessários para validar e otimizar essas abordagens em modelos clínicos. O caminho para a aplicação clínica efetiva exige a continuidade das pesquisas e a validação rigorosa dos tratamentos para proporcionar benefícios reais e sustentáveis aos pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Błaszkiwicz M, Walulik A, Florek K, Górecki I, Sławatyniec O, Gomułka K. Advances and Perspectives in Relation to the Molecular Basis of Diabetic Retinopathy-A Review. *Biomedicines*. 2023 Nov 1;11(11):2951. doi: 10.3390/biomedicines11112951. PMID: 38001952; PMCID: PMC10669459.
2. Rodríguez ML, Pérez S, Mena-Mollá S, Desco MC, Ortega ÁL. Oxidative Stress and Microvascular Alterations in Diabetic Retinopathy: Future Therapies. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Nov 11;2019:4940825. doi: 10.1155/2019/4940825. PMID: 31814880; PMCID: PMC6878793.
3. Rák T, Kovács-Valasek A, Pöstyéni E, Csutak A, Gábel R. Complementary Approaches to Retinal Health Focusing on Diabetic Retinopathy. *Cells*. 2023 Nov 24;12(23):2699. doi: 10.3390/cells12232699. PMID: 38067127; PMCID: PMC10705724.
4. Oshitari T. The Pathogenesis and Therapeutic Approaches of Diabetic Neuropathy in the Retina. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 22;22(16):9050. doi: 10.3390/ijms22169050. PMID: 34445756; PMCID: PMC8396448.
5. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes. *Ophthalmic Res*. 2019;62(4):211-217. doi:10.1159/000499541



6. Ting DS, Cheung GC, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(4):260-277. doi:10.1111/ceo.12696
7. Ogurtsova K., da Rocha Fernandes JD, Huang Y., Linnenkamp U., Guariguata L., Cho NH, Cavan D., Shaw JE, Makaroff LE IDF Diabetes Atlas: Estimativas globais para a prevalência de diabetes para 2015 e 2040. *Diabetes Res*. 2017 ; 128 :40–50. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
8. Maniadakis N., Konstantakopoulou E. Custo-efetividade dos tratamentos para retinopatia diabética: uma revisão sistemática da literatura. *PharmacoEconomics* . 2019; 37 (8, artigo 800):995–1010. doi: 10.1007/s40273-019-00800-w.
9. Mahajan N., Arora P., Sandhir R. Perturbadas vias bioquímicas e estresse oxidativo associado levam a disfunções vasculares na retinopatia diabética. *Medicina oxidativa e longevidade celular* . 2019; 2019 :16. doi: 10.1155/2019/8458472. 8458472
10. Teo ZL, Tham YC, Yu M., Chee ML, Rim TH, Cheung N., Bikbov MM, Wang YX, Tang Y., Lu Y., et al. Prevalência global de retinopatia diabética e projeção de carga até 2045: revisão sistemática e meta-análise. *Oftalmologia*. 2021; 128 :1580–1591. doi: 10.1016/j.opht.2021.04.027.
11. Semeraro F., Morescalchi F., Cancarini A., Russo A., Rezzola S., Costagliola C. Retinopatia diabética, uma doença vascular e inflamatória: implicações terapêuticas. *Diabetes & Metabolism* . 2019 doi: 10.1016/j.diabet.2019.04.002.
12. Xu J., Chen LJ, Yu J., et al. Envolvimento de produtos finais de glicação avançada na patogênese da retinopatia diabética. *Fisiologia e Bioquímica Celular* . 2018; 48 (2):705–717. doi: 10.1159/000491897.
13. Rinaldi C., Donato L., Alibrandi S., Scimone C., D'Angelo R., Sidoti A. Estresse oxidativo e unidade neurovascular. *Life*. 2021; 11 :767. doi: 10.3390/life11080767.
14. Nokhoijav E., Guba A., Kumar A., Kunkli B., Kalló G., Káplár M., Somodi S., Garai I., Csutak A., Tóth N., et al. Análise Metabolômica de Amostras de Soro e Lágrima de Pacientes com Obesidade e Diabetes Mellitus Tipo 2. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23 doi: 10.3390/ijms23094534.
15. Chua J., Lim CXY, Wong TY, Sabanayagam C. Retinopatia diabética na Ásia-Pacífico. *Ásia-Pacífico. J. Oftalmol*. 2019; 7 :3–16. doi: 10.22608/APO.2017511.
16. AlQabandi Y., Nandula SA, Boddepalli CS, Gutlapalli SD, Lavu VK, Abdelwahab Mohamed Abdelwahab R., Huang R., Potla S., Bhalla S., Hamid P. Status de atividade física e retinopatia diabética: uma revisão. *Cureus*. 2022; 14 :e28238. doi: 10.7759/cureus.28238.
17. Furino C., Boscia F., Reibaldi M., Alessio G. Terapia intravítrea para edema macular diabético: uma atualização. *J. Ophthalmol*. 2021; 2021 :6654168. doi: 10.1155/2021/6654168.

18. Kovács-Valasek A., Rák T., Pöstyéni E., Csutak A., Gábrriel R. Três principais causas de degenerações metabólicas da retina e três maneiras de evitá-las. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 :8728. doi: 10.3390/ijms24108728.
19. AlQabandi Y., Nandula SA, Boddepalli CS, Gutlapalli SD, Lavu VK, Abdelwahab Mohamed Abdelwahab R., Huang R., Potla S., Bhalla S., Hamid P. Status de atividade física e retinopatia diabética: uma revisão. *Cureus.* 2022; 14 :e28238. doi: 10.7759/cureus.28238.
20. Kovács-Valasek A., Rák T., Pöstyéni E., Csutak A., Gábrriel R. Três principais causas de degenerações metabólicas da retina e três maneiras de evitá-las. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 :8728. doi: 10.3390/ijms24108728.
21. Sun Y., Lenon GB, Yang AWH, Amado JRR Phellodendri Cortex: Uma revisão fitoquímica, farmacológica e farmacocinética. *Complemento baseado em evidências. Med.* 2019; 2019 :7621929. doi: 10.1155/2019/7621929.
22. Qu S., Bao J., Ao W., Bai L., Borjigidai A. Medicina Mongol: História, Desenvolvimento e Problemas Existentes. *Chin. Erva. Med.* 2022; 14 :345–355. doi: 10.1016/j.chmed.2022.06.004.
23. Matos LC, Machado JP, Monteiro FJ, Greten HJ Compreendendo a Terapêutica da Medicina Tradicional Chinesa: Uma Visão Geral dos Fundamentos e Aplicações Clínicas. *Assistência médica.* 2021; 9 :257. doi: 10.3390/healthcare9030257.
24. Li D., Shen M., Yang X., Chen D., Zhou C., Qian Q. Efeito do Qigong Liuzijue com Suporte de Peso na Função Cardiopulmonar. *Medicina.* 2023; 102 :E33097. doi: 10.1097/MD.00000000000033097.
25. Phattharasupharerk S., Purepong N., Eksakulkla S., Siriphorn A. Efeitos da prática de Qigong em trabalhadores de escritório com dor lombar crônica não específica: um ensaio clínico randomizado. *J. Bodyw. Mov. Ther.* 2019; 23 :375–381. doi: 10.1016/j.jbmt.2018.02.004.
26. Gupta RC, Chang D., Nammi S., Bensoussan A., Bilinski K., Roufogalis BD Interações entre medicamentos antidiabéticos e ervas: uma visão geral dos mecanismos de ação e implicações clínicas. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2017; 9 :59. doi: 10.1186/s13098-017-0254-9.
27. Zafar S., Mahjoub H., Mehta N., Domalpally A., Channa R. Algoritmos de inteligência artificial na triagem de retinopatia diabética. *Curr. Diabetes Rep.* 2022; 22 :267–274. doi: 10.1007/s11892-022-01467-y.
28. Schlotterer A., Kolibabka M., Lin J., et al. Metilglioxal induz lesões do tipo retinopatia na ausência de hiperglicemia: estudos em um modelo de rato. *The FASEB Journal.* 2019; 33 (3):4141–4153. doi: 10.1096/fj.201801146RR.
29. Wang D., Luo M., Huang B., Gao W., Jiang Y., Li Q., Nan K., Lin S. Co-entrega localizada de CNTF e FK506 usando um hidrogel termossensível para proteção de células ganglionares da retina após lesão traumática do nervo óptico. *Drug Deliv.* 2020; 27 :556–564. doi: 10.1080/10717544.2020.1748759.

30. de Lima S., Koriyama Y., Kurimoto T., Oliveira JT, Yin Y., Li Y., Gilbert HY, Fagiolini M., Martinez AM, Benowitz L. Regeneração de axônios de comprimento total no nervo óptico de camundongos adultos e recuperação parcial de comportamentos visuais simples. *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA.* 2012; 109 :9149–9154. doi: 10.1073/pnas.1119449109.
31. Saxton RA, Sabatini DM Sinalização mTOR no crescimento, metabolismo e doença. *Célula.* 2017; 168 :960–976. doi: 10.1016/j.cell.2017.02.004.
32. Park KK, Liu K., Hu Y., Smith PD, Wang C., Cai B., Xu B., Connolly L., Kramvis I., Sahin M., et al. Promovendo a regeneração do axônio no SNC adulto pela modulação da via PTEN/mTOR. *Science.* 2008; 322 :963–966. doi: 10.1126/science.1161566.
33. Li S., He Q., Wang H., Tang X., Ho KW, Gao X., Zhang Q., Shen Y., Cheung A., Wong F., et al. Axônios da retina adulta lesionados com co-deleção de Pten e Socs3 reformam sinapses ativas com neurônios supraquiasmáticos. *Dis.* 2015; 73 :366–376. doi: 10.1016/j.nbd.2014.09.019.
34. Simó R., Hernández C., Porta M., Bandello F., Grauslund J., Harding SP, Aldington SJ, Egan C., Frydkjaer-Olsen U., García-Arumí J., et al. Efeitos de medicamentos neuroprotetores administrados topicamente em estágios iniciais da retinopatia diabética: resultados do ensaio clínico EUROCONDOR. *Diabetes.* 2019; 68 :457–463. doi: 10.2337/db18-0682.
35. Lim JH, Stafford BK, Nguyen PL, Lien BV, Wang C., Zukor K., He Z., Huberman AD A atividade neural promove a regeneração de longa distância e específica do alvo de axônios da retina adulta. *Nat. Neurosci.* 2016; 19 :1073–1084. doi: 10.1038/nn.4340.
36. Rinaldi C., Donato L., Alibrandi S., Scimone C., D'Angelo R., Sidoti A. Estresse oxidativo e unidade neurovascular. *Life.* 2021; 11 :767. doi: 10.3390/life11080767
37. Bikbova G., Oshitari T., Baba T., Yamamoto S. Combinação de agentes neuroprotetores e regenerativos para degeneração da retina induzida por AGE: estudo in vitro. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017 :8604723. doi: 10.1155/2017/8604723.