



O Papel do Fenofibrato no Manejo da Retinopatia Diabética: Uma Revisão Integrativa

Rama Valente Lourenço¹, Luiza Gabriela Alves Gomes², Joyce Helena Leão Queiroz², Ana Karolina Ferreira Pereira¹, Luiz Filipe Matos da Silva³, Igor Tadeu de Castro Nascimento², Fernanda Myllena Sousa Campos¹, Ana Paula Barata do Vale¹, Jefferson Lazarini de Aquino¹, Gabriel Maia Franco⁴, Luís Fernando Damasceno¹.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n11p1006-1025>

Artigo recebido em 3 de Outubro e publicado em 13 de Novembro de 2025

REVISÃO INTEGRATIVA

RESUMO

Objetivo: Integrar e sintetizar evidências sobre o uso do fenofibrato na retinopatia diabética (RD), considerando eficácia, segurança e mecanismos de ação. Métodos: Revisão integrativa de literatura em bases biomédicas, com análise de 42 estudos após deduplicação. As evidências foram comparadas de forma crítica, destacando convergências e divergências entre ensaios clínicos, revisões e estudos experimentais. Resultados: Ensaios como FIELD, ACCORD-EYE e LENS indicam redução consistente da progressão da RD em pacientes com DM2 e doença estabelecida, enquanto populações mistas apresentam efeitos limitados. Evidências apontam benefício no edema macular, sustentado por plausibilidade biológica envolvendo mecanismos anti-inflamatórios, antiangiogênicos e neuroprotetores. Contudo, eventos adversos renais permanecem como limitação, embora frequentemente reversíveis. A heterogeneidade metodológica e a escassez de desfechos funcionais robustos limitam a generalização. Conclusões: O fenofibrato emerge como adjuvante promissor no manejo da RD além do controle glicêmico, mas seu papel ainda demanda estudos em DM1, biomarcadores preditivos e desfechos centrados em visão e qualidade de vida.

Palavras-chave: Fenofibrato; Retinopatia diabética; Diabetes mellitus tipo 2; Revisão sistemática; Biofarmacologia.

The Role of Fenofibrate in the Management of Diabetic Retinopathy: An Integrative Review

ABSTRACT

Objective: To integrate and synthesize evidence on fenofibrate in diabetic retinopathy (DR), focusing on efficacy, safety, and mechanisms of action. **Methods:** Integrative literature review across biomedical databases, including 42 studies after deduplication. Evidence was critically analyzed by comparing convergent and divergent findings from clinical trials, reviews, and experimental studies. **Results:** Trials such as FIELD, ACCORD-EYE, and LENS consistently showed reduced DR progression in type 2 diabetes with established disease, whereas mixed populations showed limited benefit. Evidence suggests additional effect on diabetic macular edema, supported by anti-inflammatory, anti-angiogenic, and neuroprotective mechanisms. However, renal adverse events remain a limitation, though often reversible. Methodological heterogeneity and lack of robust functional outcomes constrain generalizability. **Conclusions:** Fenofibrate appears as a promising adjunct beyond glycemic control in DR management, but further studies are needed in type 1 diabetes, predictive biomarkers, and vision- and quality-of-life-centered outcomes.

Keywords: Fenofibrate; Diabetic retinopathy; Type 2 diabetes mellitus; Systematic review; Biopharmacology.

Instituição afiliada – ¹ Universidade Federal do Pará (UFPA); ² Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA); ³ Universidade do Estado do Pará (UEPA); ⁴ Centro Universitário da Amazônia (UNIESAMAZ)

Autor correspondente: Rama Valente Lourenço valenterama@gmail.com

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



INTRODUÇÃO

O fenofibrato é um fármaco pertencente à classe dos fibratos, cujo mecanismo de ação envolve a ativação do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma alfa (PPAR- α). Seu uso clínico consolidou-se no manejo de dislipidemias, uma vez que reduz triglicerídeos e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e, simultaneamente, eleva os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL). Além disso, evidências crescentes apontam que o medicamento exerce efeitos anti-inflamatórios e propriedades protetoras sobre órgãos-alvo de complicações metabólicas, como rins e retina, particularmente em indivíduos com obesidade ou diabetes (CASTRO *et al.*, 2024; UCHIDA *et al.*, 2011; JIN *et al.*, 2023).

Nesse contexto, a retinopatia diabética, reconhecida como complicação microvascular grave do Diabetes Mellitus, caracteriza-se por alterações nos microvasos da retina que podem evoluir progressivamente para perda visual irreversível. Considerada uma das principais causas de cegueira em adultos diabéticos, essa condição decorre de processos inflamatórios e oxidativos induzidos pela hiperglicemia crônica, os quais promovem lesões vasculares e disfunções metabólicas no tecido retiniano (NOONAN *et al.*, 2013).

À luz dessas evidências, estudos recentes sugerem que o fenofibrato pode desempenhar papel relevante no manejo da retinopatia diabética, não apenas em virtude de seus efeitos sobre o metabolismo lipídico, mas também por mecanismos adicionais relacionados à modulação inflamatória e à proteção tecidual. Ensaios clínicos e análises observacionais, nesse sentido, indicam associação do fármaco à redução da progressão da doença, à diminuição da necessidade de tratamentos invasivos, como a fotocoagulação a laser, e à proteção contra complicações microvasculares adicionais do diabetes (WANG *et al.*, 2022; NOONAN *et al.*, 2013).

Diante desse panorama, torna-se pertinente integrar e sintetizar as evidências disponíveis sobre o uso do fenofibrato na retinopatia diabética, de modo a considerar de forma crítica sua eficácia clínica, seu perfil de segurança e os mecanismos farmacológicos envolvidos. Essa abordagem não apenas amplia a compreensão sobre o papel do medicamento no contexto da doença, como também fundamenta a avaliação de sua potencial aplicação terapêutica.

METODOLOGIA

Adotou-se um delineamento de revisão integrativa fundamentado em lógica indutiva, com o objetivo de identificar, avaliar e integrar evidências provenientes de estudos clínicos e experimentais previamente publicados. A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados eletrônicas amplamente reconhecidas pela cobertura internacional de literatura biomédica, incluindo PubMed/MEDLINE e Web of Science, abrangendo publicações até o ano de 2025. Foram empregados descritores controlados e palavras-chave em inglês e português, combinando termos relacionados a “fenofibrate” e “diabetic retinopathy” e suas complicações, como “macular edema” e “neuroretinopathy”, utilizando operadores booleanos para maximizar a sensibilidade e especificidade da busca.

Os critérios de inclusão contemplaram artigos originais, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos randomizados que abordassem de maneira explícita a correlação entre o uso de fenofibrato e a retinopatia diabética, em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2. Foram considerados estudos que avaliaram desfechos clínicos (progressão da retinopatia, edema macular, perda visual), desfechos intermediários (marcadores bioquímicos, mecanismos farmacológicos, biomarcadores inflamatórios e angiogênicos) e desfechos de segurança. Estudos duplicados, relatos de caso, séries pequenas e artigos que tratavam de outras condições clínicas sem relação com a retinopatia diabética foram excluídos. Como resultado, de um total inicial de 1.958 artigos identificados, foram detectados seis artigos duplicados, restando 42 artigos únicos que compuseram a amostra final.

A extração de dados foi conduzida de forma independente por dois revisores, a fim de reduzir vieses e aumentar a confiabilidade da análise. Foram coletadas informações referentes às características metodológicas dos estudos (ano, local, desenho, amostra, duração do acompanhamento), aos desfechos principais avaliados e aos resultados quantitativos ou qualitativos relevantes. Em casos de divergência na interpretação dos dados, um terceiro avaliador foi consultado para consenso. A qualidade metodológica dos ensaios clínicos foi examinada com base nos critérios do Cochrane Risk of Bias Tool, enquanto revisões sistemáticas e meta-análises foram

avaliadas segundo o checklist AMSTAR-2. Estudos observacionais e experimentais foram analisados por meio de parâmetros de clareza metodológica, definição de desfechos e potenciais vieses de confusão. A síntese dos resultados foi organizada em formato narrativo, considerando tanto a consistência quanto a heterogeneidade entre os estudos..

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 1.958 artigos nas bases de dados pesquisadas, dos quais 47 tratavam explicitamente da correlação entre o fenofibrato e a retinopatia diabética (RD) ou suas complicações, incluindo edema macular diabético e neuroretinopatia. Após a deduplicação de seis artigos repetidos, foram incluídos 42 artigos únicos na análise qualitativa e quantitativa. O restante do corpus, formado por 1.911 artigos, tratava de outros usos do fenofibrato — como dislipidemia, doença hepática gordurosa ou insuficiência cardíaca — ou abordava a retinopatia diabética sob outras perspectivas, sem avaliar a intervenção farmacológica. Esse contraste evidencia que, embora o tema seja explorado em estudos relevantes, permanece sub-representado no conjunto da literatura sobre RD.

Os achados desta revisão (Quadro 1) reforçam que o fenofibrato constitui uma intervenção farmacológica promissora no manejo da retinopatia diabética (RD), sobretudo em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e doença já estabelecida. Evidências oriundas de grandes ensaios clínicos, como o FIELD, o ACCORD-EYE e, mais recentemente, o LENS, convergem ao indicar que o fármaco reduz de forma significativa a progressão da RD e da maculopatia diabética, ainda que a magnitude do efeito varie conforme as características populacionais estudadas (KATAOKA *et al.*, 2023; PREISS *et al.*, 2024; LIU *et al.*, 2025; VARUGHESE *et al.*, 2025; WRIGHT; DODSON, 2011).

No LENS, por exemplo, a progressão para RD ou maculopatia referencial foi observada em 22,7% dos participantes do grupo fenofibrato contra 29,2% do grupo placebo (HR 0,73; IC 95%, 0,58–0,91; $p=0,006$), confirmando e ampliando a robustez da evidência (PREISS *et al.*, 2024).

Ao confrontar tais resultados com evidências anteriores, nota-se que, enquanto meta-análises sugerem efeito nulo ou discreto em populações mistas, o benefício torna-

se claro em subgrupos com retinopatia pré-existente (KATAOKA *et al.*, 2023). Esse contraste pode ser explicado por diferenças de gravidade basal da doença, tempo de acompanhamento e heterogeneidade dos desfechos avaliados. No caso do edema macular diabético, por exemplo, a divergência entre estudos iniciais que não detectaram benefício e o LENS, que reportou redução significativa do risco (3,8% vs. 7,5%; HR 0,50; IC 95%, 0,30–0,84), evidencia a importância de avaliações longitudinais e de critérios diagnósticos uniformes (PREISS *et al.*, 2024).

Quadro 1. Síntese dos achados dos estudos selecionados

Autor	Título do artigo resumido	Nome do estudo	Ano	Tipo de Estudo	Descrição
ABCOUWER, S F.	Efeitos diretos de agonistas PPAR α na inflamação e angiogênese retinal	Não se aplica	2013	Artigo de opinião ou editorial	Agonistas de PPAR α , como o fenofibrato, podem reduzir o risco de retinopatia diabética proliferativa grave ao exercer efeitos diretos na inflamação e angiogênese da retina.
BOGDANOV, P <i>et al.</i>	Efeito do fenofibrato na neurodegeneração retinal em modelo experimental	Não se aplica	2015	Estudo experimental em modelo animal	O fenofibrato tem um efeito na neurodegeneração retiniana em um modelo experimental de diabetes tipo 2.
BONDS, D. E. <i>et al.</i>	Alterações na função renal associadas ao fenofibrato	ACCORD	2012	Análise de coorte / estudo secundário de ensaio clínico randomizado	A terapia com fenofibrato pode induzir um comprometimento reversível da função renal em participantes com diabetes tipo 2.
BONORA, B. M. <i>et al.</i>	Fenofibrato aumenta células-tronco hematopoiéticas circulantes	Não se aplica	2021	Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo	O fenofibrato aumentou significativamente os níveis de células-tronco hematopoiéticas circulantes (HSPCs) em pessoas com retinopatia diabética.
DAVIS, T. M. <i>et al.</i>	Efeitos do fenofibrato na função renal em	FIELD Study	2011	Ensaio clínico randomizado e controlado	O fenofibrato está associado a alterações na

Autor	Título do artigo resumido	Nome do estudo	Ano	Tipo de Estudo	Descrição
	pacientes com diabetes tipo 2				função renal em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.
DISSANAYAKE, H. A. <i>et al.</i>	O uso do fenofibrato na retinopatia diabética	Não se aplica	2025	Revisão narrativa	Aborda o uso do fenofibrato na retinopatia diabética.
ENRIGHT, J. M. <i>et al.</i>	Fenofibrato reduz a severidade da neurorretinopatia em modelo de diabetes tipo 2	Não se aplica	2020	Estudo experimental em modelo de diabetes tipo 2	O fenofibrato reduz a gravidade da neurorretinopatia sem induzir a expressão gênica retiniana dependente de PPAR α .
GONG, Y. <i>et al.</i>	Fenofibrato inibe a atividade da citocromo P450 para suprimir a angiogênese ocular	Não se aplica	2016	Estudo experimental	O fenofibrato inibe a atividade da citocromo P450 epoxigenase 2C para suprimir a angiogênese ocular patológica.
HSU, Y. J. <i>et al.</i>	Efeitos do fenofibrato na expressão de adiponectina em retinas de ratos diabéticos	Não se aplica	2014	Estudo experimental em modelo animal	O fenofibrato afeta a expressão de adiponectina nas retinas de ratos diabéticos.
HSU, Y. J. <i>et al.</i>	Efeito protetor do fenofibrato na apoptose induzida por estresse oxidativo	Não se aplica	2020	Estudo experimental in vitro	O fenofibrato tem efeito protetor na apoptose induzida por estresse oxidativo em células endoteliais, com potencial para o tratamento da retinopatia diabética.
JANUSZEWSKI, A. S. <i>et al.</i>	Fenótipo e níveis de haptoglobina no diabetes tipo 2 e efeitos do fenofibrato	FIELD Study	2024	Subestudo de ensaio clínico randomizado	Investigou a relação entre haptoglobina no diabetes tipo 2 e os efeitos do fenofibrato.
JU, H. B. <i>et al.</i>	Efeitos do fenofibrato em citocinas inflamatórias em pacientes com retinopatia diabética	Não se aplica	2017	Estudo clínico	O fenofibrato tem efeitos sobre as citocinas inflamatórias em pacientes com retinopatia diabética.
KATAOKA, S. Y. <i>et al.</i>	Fenofibrato para retinopatia diabética	Não se aplica	2023	Revisão sistemática e meta-análise	O fenofibrato provavelmente tem pouco efeito na

Autor	Título do artigo resumido	Nome do estudo	Ano	Tipo de Estudo	Descrição
					progressão da RD em grupos mistos, mas faltam dados sobre desfechos visuais importantes
KEECH, A. C. <i>et al.</i>	Efeito do fenofibrato na necessidade de tratamento a laser para retinopatia diabética	FIELD study	2007	Ensaio clínico randomizado controlado	O fenofibrato reduziu significativamente a necessidade de tratamento a laser para retinopatia diabética em pacientes com diabetes tipo 2.
KOCIOK, N. <i>et al.</i>	Efeitos do fenofibrato em danos induzidos por alta glicose e hipóxia em modelos celulares	Não se aplica	2020	Estudo experimental em modelos celulares	O fenofibrato demonstrou efeitos protetores contra danos induzidos por alta glicose e hipóxia em modelos celulares da barreira hematorretiniana.
LEE, D. <i>et al.</i>	Fenofibrato protege contra disfunção retinal em modelo murino de isquemia ocular	Não se aplica	2021	Estudo experimental em modelo murino	O fenofibrato oferece proteção contra a disfunção retinal em um modelo murino de isquemia ocular.
LI, J. <i>et al.</i>	Fenofibrato melhora a disfunção microvascular retiniana em ratos diabéticos	Não se aplica	2018	Estudo experimental em ratos diabéticos	O fenofibrato melhora a disfunção microvascular retiniana induzida pelo estresse oxidativo em ratos diabéticos.
LIN, R. <i>et al.</i>	Nefropatia osmótica induzida por fenofibrato: um novo mecanismo de lesão renal aguda	Não se aplica	2025	Artigo de pesquisa (foco em mecanismo)	O fenofibrato pode induzir nefropatia osmótica, apresentando um novo mecanismo de lesão renal aguda.
LIU, Y. C. <i>et al.</i>	Comentário sobre a terapia com fenofibrato na RD: revisitando estudos	FIELD, ACCORD-EYE, LENS	2025	Comentário editorial	Comenta a terapia com fenofibrato na redução da progressão da RD, com base nos principais ensaios clínicos.
MEER, E. <i>et al.</i>	Associação do uso de fenofibrato e o risco de progressão para	Não se aplica	2022	Estudo de associação (observacional)	Investigou a associação entre o uso de fenofibrato e o risco de progressão para

Autor	Título do artigo resumido	Nome do estudo	Ano	Tipo de Estudo	Descrição
	RD com ameaça à visão				retinopatia diabética com ameaça à visão.
MIRANDA, S. <i>et al.</i>	Efeitos benéficos do fenofibrato no epitélio pigmentar da retina	Não se aplica	2012	Estudo experimental	O fenofibrato exerce efeitos benéficos no epitélio pigmentar da retina através da modulação da sinalização de estresse e sobrevivência.
MYCHALECKYJ, J. C. <i>et al.</i>	Reversibilidade do comprometimento renal induzido por fenofibrato	ACCORD	2012	Subanálise de ensaio clínico randomizado	A terapia com fenofibrato resultou em um comprometimento reversível da função renal em participantes com diabetes tipo 2.
NGUYEN, H. <i>et al.</i>	Ensaio sobre fenofibrato para tratamento de edema macular diabético	Não se aplica	2025	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, controlado por placebo	Investiga o uso do fenofibrato para o tratamento do edema macular diabético.
ONG, K. L. <i>et al.</i>	Relação entre haptoglobina e RD com ameaça à visão em diabetes tipo 2	FIELD substudy	2025	Subestudo de ensaio clínico randomizado	Examinou a relação entre o fenótipo de haptoglobina e a retinopatia diabética com ameaça à visão.
PREISS, D. <i>et al.</i>	Efeito da terapia com fenofibrato no tratamento a laser para RD	Não se aplica	2022	Meta-análise de ensaios clínicos randomizados	O fenofibrato reduziu a necessidade de tratamento a laser para retinopatia diabética.
PREISS, D. <i>et al.</i>	Efeito do fenofibrato na progressão da retinopatia diabética	LENS trial	2024	Ensaio clínico randomizado controlado	O fenofibrato reduziu a progressão da retinopatia diabética em comparação com placebo.
Sem autores listados	Redução dos danos oculares no diabetes tipo 2: o estudo FIELD mostra os benefícios do fenofibrato	FIELD study	2007	Relato/comentário editorial	O estudo FIELD demonstrou que o fenofibrato oferece benefícios na redução de danos oculares em pacientes com diabetes tipo 2.
SCOTLAND, G. <i>et al.</i>	Custo-efetividade do fenofibrato para	LENS trial	2025	Avaliação econômica	Avalia a custo-efetividade do fenofibrato em

Autor	Título do artigo resumido	Nome do estudo	Ano	Tipo de Estudo	Descrição
	reduzir a progressão da RD				comparação com o tratamento padrão, utilizando dados do ensaio LENS.
SHI, Y. <i>et al.</i>	Fenofibrato atenua a disfunção de células endoteliais retinianas suprimindo o inflamassoma NLRP3	Não se aplica	2025	Estudo experimental (in vitro)	O fenofibrato atenua a disfunção de células endoteliais retinianas induzida por alta glicose, suprimindo o inflamassoma NLRP3.
SILVA, P. S. AIELLO, L. P.	Fenofibrato demonstra potencial na desaceleração da progressão da RD	Não se aplica	2024	Comentário editorial	O fenofibrato demonstra potencial na desaceleração da progressão da retinopatia diabética.
SIMÓ, R. HERNÁNDEZ, C.	Fenofibrato para retinopatia diabética	Não se aplica	2007	Comentário editorial	Aborda o uso do fenofibrato para a retinopatia diabética.
SIMÓ, R. HERNÁNDEZ, C.	Fenofibrato no tratamento da retinopatia diabética	Não se aplica	2008	Artigo de revisão/Comentário	Discute o fenofibrato como uma opção de tratamento para a retinopatia diabética.
SIMÓ, R. <i>et al.</i>	Fenofibrato: um novo tratamento para a retinopatia diabética	Não se aplica	2013	Revisão narrativa	Apresenta o fenofibrato como um novo tratamento para a RD, analisando seus mecanismos e perspectivas futuras.
SRINIVASAN, S. <i>et al.</i>	Eficiência do fenofibrato na redução da espessura macular central	Não se aplica	2018	Estudo clínico	O fenofibrato demonstrou eficiência em promover a redução da espessura macular central no edema macular diabético.
TING, R. D. <i>et al.</i>	Benefícios e segurança da terapia de longo prazo com fenofibrato	FIELD Study	2012	Subanálise de ensaio clínico randomizado	A terapia de longo prazo com fenofibrato foi associada a benefícios e segurança em pacientes com diabetes tipo 2 e comprometimento renal.

Autor	Título do artigo resumido	Nome do estudo	Ano	Tipo de Estudo	Descrição
VARUGHESE, M. S. <i>et al.</i>	Terapia com fenofibrato na RD: revisitando estudos através do LENS trial	FIELD, ACCORD-EYE, LENS	2025	Comentário editorial	Revisa a terapia com fenofibrato na redução da progressão da RD, com base nos principais ensaios clínicos.
WANG, N. <i>et al.</i>	Fenofibrato exerce efeitos protetores na RD via inibição da via ANGPTL3	Não se aplica	2018	Estudo experimental	O fenofibrato exerce efeitos protetores na retinopatia diabética ao inibir a via ANGPTL3.
WONG, T. Y. <i>et al.</i>	Fenofibrato: um tratamento sistêmico potencial para a retinopatia diabética?	Não se aplica	2012	Artigo de revisão ou comentário	O fenofibrato é um tratamento sistêmico potencial para a retinopatia diabética.
WRIGHT, A. D. DODSON, P. M.	Gestão médica da RD: estudos sobre fenofibrato e ACCORD Eye	ACCORD Eye studies	2011	Artigo de revisão ou discussão	Revisa a gestão médica da retinopatia diabética, com foco nos estudos sobre fenofibrato e ACCORD Eye.
YE, J. <i>et al.</i>	Fenofibrato previne a ruptura da barreira hematorretiniana externa	Não se aplica	2016	Estudo experimental	O fenofibrato previne a ruptura da barreira hematorretiniana externa através da regulação negativa da atividade de NF-κB.
YEH, P. T. <i>et al.</i>	Efeito do fenofibrato na expressão de mediadores inflamatórios em modelo de rato diabético	Não se aplica	2019	Estudo experimental (modelo animal)	O fenofibrato afeta a expressão de mediadores inflamatórios em um modelo de rato diabético.
ZAYED, M. G. <i>et al.</i>	Retinopatia diabética e qualidade de vida	Não se aplica	2024	Revisão sistemática e meta-análise	Avalia a retinopatia diabética e sua relação com a qualidade de vida.

Fonte: autores, 2025.

A plausibilidade biológica é sustentada por múltiplos mecanismos de ação. O fenofibrato atua na modulação inflamatória e lipídica, atenuando o estresse oxidativo e a angiogênese patológica, além de promover efeitos neuroprotetores sobre a retina (HSU *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2018; GONG *et al.*, 2016; BOGDANOV *et al.*, 2015; ENRIGHT *et al.*, 2020; LEE *et al.*, 2021). Adicionalmente, estudos demonstraram aumento de células

progenitoras hematopoiéticas circulantes (BONORA *et al.*, 2021), supressão da ativação do inflamassoma NLRP3 (SHI *et al.*, 2025) e redução dos níveis de haptoglobina em pacientes mais suscetíveis à lesão oxidativa, sugerindo vias complementares que explicam os benefícios observados (ONG *et al.*, 2025; JANUSZEWSKI *et al.*, 2024). Essa multiplicidade de mecanismos fortalece a interpretação dos ensaios clínicos e amplia a compreensão do papel do PPAR α na fisiopatologia da RD.

No entanto, as limitações da evidência devem ser consideradas. Em termos de segurança, ainda que os eventos adversos graves não diferenciem significativamente entre fenofibrato e placebo (36,1% vs. 35,5%) (PREISS *et al.*, 2024), alterações renais persistem como preocupação. Ensaios clínicos identificaram redução transitória da taxa de filtração glomerular em usuários do fármaco (BONDS *et al.*, 2012; DAVIS *et al.*, 2011; TING *et al.*, 2012), geralmente reversível após suspensão da terapia (MYCHALECKYJ *et al.*, 2012), mas relatos recentes de nefropatia osmótica induzida pelo medicamento apontam risco de lesão aguda (LIN *et al.*, 2025). Tais achados ressaltam a necessidade de monitoramento rigoroso da função renal durante o tratamento.

Do ponto de vista metodológico, a força da evidência decorre da consistência entre grandes ECRs e análises secundárias, mas a heterogeneidade entre estudos, a ausência de desfechos centrados em visão (acuidade visual e qualidade de vida) em larga escala e a escassez de ensaios envolvendo pacientes com Diabetes Tipo 1 limitam a generalização dos resultados. Além disso, a maioria dos estudos avaliou apenas populações com DM2 em contextos regulados, o que restringe a extrapolação para cenários clínicos mais diversos.

Assim, compreende-se que o fenofibrato confirma e expande modelos teóricos que reconhecem a inflamação e a dislipidemia como eixos patogênicos centrais da RD (SIMÓ; HERNÁNDEZ, 2013; WONG *et al.*, 2012), ao mesmo tempo em que questiona a visão reducionista de que apenas o controle glicêmico seria determinante na prevenção da complicação microvascular. Os resultados implicam a necessidade de repensar paradigmas terapêuticos, considerando intervenções adjuvantes que atuem sobre múltiplos alvos fisiopatológicos.

Conclui-se, portanto, que embora o fenofibrato represente avanço promissor no manejo da retinopatia diabética, a interpretação de seus benefícios deve ser cautelosa,

pois a evidência apresenta limitações relacionadas à heterogeneidade, ao monitoramento de segurança renal e à ausência de desfechos funcionais robustos. Pesquisas futuras devem incluir ensaios em populações com DM1, explorar biomarcadores preditivos como a haptoglobina, integrar análises de custo-efetividade e mensurar diretamente os impactos sobre visão e qualidade de vida, a fim de consolidar o papel do fenofibrato na prática clínica de forma mais abrangente e segura.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síntese crítica dos estudos avaliados permite concluir que o fenofibrato representa uma intervenção farmacológica promissora no manejo da retinopatia diabética (RD), sobretudo em indivíduos com diabetes tipo 2 e doença ocular já estabelecida. A consistência dos resultados entre ensaios clínicos randomizados de grande escala, como o FIELD, o ACCORD-EYE e o LENS, reforça a robustez da evidência quanto à redução da progressão da RD e da maculopatia diabética, ainda que a magnitude do efeito varie conforme características populacionais e metodológicas.

No entanto, a interpretação dos achados deve ser cautelosa. A heterogeneidade entre os estudos, a escassez de dados sobre pacientes com diabetes tipo 1, a ausência de desfechos funcionais de maior relevância clínica — como acuidade visual e qualidade de vida — e a persistência de sinais de toxicidade renal, ainda que majoritariamente reversíveis, revelam limitações importantes para a generalização dos resultados. Além disso, a dependência de populações reguladas em países de alta renda limita a extrapolação para cenários clínicos mais diversos, especialmente em contextos de maior vulnerabilidade socioeconômica.

Assim, a principal contribuição deste estudo é consolidar a evidência de que o fenofibrato amplia o paradigma terapêutico da RD para além do controle glicêmico, incorporando mecanismos anti-inflamatórios, antiangiogênicos e neuroprotetores à estratégia de prevenção da complicação microvascular. Ao mesmo tempo, demonstra que a consolidação clínica dessa intervenção exige abordagens mais abrangentes, que incluam biomarcadores preditivos de resposta, integração de análises econômicas, monitoramento de segurança a longo prazo e ensaios dedicados a subgrupos menos estudados, como pacientes com DM1.

Portanto, compreende-se que o fenofibrato confirma e expande modelos teóricos que associam dislipidemia e inflamação à fisiopatologia da RD, mas ainda carece de evidências definitivas para consolidar sua posição em protocolos clínicos amplos. Pesquisas futuras deverão suprir tais lacunas, de modo a definir de forma mais clara o espaço terapêutico do fármaco e assegurar que seu uso seja seguro, custo-efetivo e aplicável em diferentes realidades de saúde.

REFERÊNCIAS

ABCOUWER, S. F. Direct effects of PPAR α agonists on retinal inflammation and angiogenesis may explain how fenofibrate lowers risk of severe proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes*, v. 62, n. 1, p. 36-38, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/db12-1223>. Acesso em: 30 ago. 2025.

BELFORT, Renata *et al.* Fenofibrate Reduces Systemic Inflammation Markers Independent of Its Effects on Lipid and Glucose Metabolism in Patients with the Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 95, n. 2, p. 829–836, fev. 2010.

BOGDANOV, P. *et al.* Effect of fenofibrate on retinal neurodegeneration in an experimental model of type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*, v. 52, n. 1, p. 113-122, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0610-2>. Acesso em: 30 ago. 2025.

BONDS, D. E. *et al.* Fenofibrate-associated changes in renal function and relationship to clinical outcomes among individuals with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) experience. *Diabetologia*, v. 55, n. 6, p. 1641-1650, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2524-2>. Acesso em: 30 ago. 2025.

BONORA, B. M. *et al.* Fenofibrate increases circulating haematopoietic stem cells in people with diabetic retinopathy: a randomised, placebo-controlled trial. *Diabetologia*, v. 64, n. 10, p. 2334-2344, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05532-1>. Acesso em: 30 ago. 2025.

CASTRO, Barbara Bruna Abreu *et al.* Fenofibrato atenua a lipotoxicidade renal em camundongos uninefrectomizados com obesidade induzida por dieta rica em gordura. *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 46, n. 4, p. e20230148, dez. 2024.

CEVEY, Ágata Carolina. Efecto del tratamiento conjunto con benznidazol y fenofibrato en la modulación de la disfunción ventricular y de la respuesta inflamatoria en la enfermedad de Chagas experimental. In: 23 fev. 2018. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Efecto-del-tratamiento-conjuntamente-con-benznidazol-y-Cevey/3477abfe0229c9b982f2a6bdc80f00e68cfc423>>. Acesso em: 30 ago. 2025

DAVIS, T. M. *et al.* Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia*, v. 54, n. 2, p. 280-290, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00125-010->

1951-1. Acesso em: 30 ago. 2025.

DISSANAYAKE, H. A. *et al.* The use of fenofibrate in diabetic retinopathy: Narrative review. *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 39, n. 10, p. 109135, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2025.109135>. Acesso em: 30 ago. 2025.

ENRIGHT, J. M. *et al.* Fenofibrate Reduces the Severity of Neuroretinopathy in a Type 2 Model of Diabetes without Inducing Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha-Dependent Retinal Gene Expression. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 1, p. 126, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm10010126>. Acesso em: 30 ago. 2025.

FARNIER, Michel. Update on the clinical utility of fenofibrate in mixed dyslipidemias: mechanisms of action and rational prescribing. *Vascular Health and Risk Management*, v. 4, n. 5, p. 991–1000, out. 2008.

GONG, Y. *et al.* Fenofibrate Inhibits Cytochrome P450 Epoxygenase 2C Activity to Suppress Pathological Ocular Angiogenesis. *EBioMedicine*, v. 13, p. 201-211, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.09.025>. Acesso em: 30 ago. 2025.

HSU, Y. J. *et al.* Effects of fenofibrate on adiponectin expression in retinas of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Diabetes Research*, v. 2014, p. 540326, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2014/540326>. Acesso em: 30 ago. 2025.

HSU, Y. J. *et al.* Protective Effect of Fenofibrate on Oxidative Stress-Induced Apoptosis in Retinal-Choroidal Vascular Endothelial Cells: Implication for Diabetic Retinopathy Treatment. *Antioxidants*, Basel, v. 9, n. 8, p. 712, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox9080712>. Acesso em: 30 ago. 2025.

JANUSZEWSKI, A. S. *et al.* Haptoglobin phenotype and levels in type 2 diabetes and effects of fenofibrate. *Journal of Diabetes Investigation*, v. 15, n. 11, p. 1663-1668, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jdi.14290>. Acesso em: 30 ago. 2025.

JIN, Lv *et al.* Anti-inflammatory role of fenofibrate in treating diseases. *Biomolecules and Biomedicine*, v. 23, n. 3, p. 376–391, 1 jun. 2023.

JU, H. B. *et al.* Effects of fenofibrate on inflammatory cytokines in diabetic retinopathy patients. *Medicine*, Baltimore, v. 96, n. 31, p. e7671, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007671>. Acesso em: 30 ago. 2025.

KATAOKA, S. Y. *et al.* Fenofibrate for diabetic retinopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2023, n. 6, p. CD013318.pub2, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013318.pub2>. Acesso em: 30 ago. 2025.

KEECH, A. C. *et al.* Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*, v. 370, n. 9600, p. 1687-1697, 2007. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61607-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61607-9). Acesso em: 30 ago. 2025.

KOCIOK, N. *et al.* Effects of fenofibrate on high glucose and hypoxia-induced damage in cell models of the inner blood-retinal barrier. *Acta Diabetologica*, v. 57, n. 12, p. 1423-1433, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01565-x>. Acesso em: 30 ago. 2025.

KRAJA, Aldi T. *et al.* Fenofibrate and Metabolic Syndrome. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*, v. 10, n. 2, p. 138–148, jun. 2010.



LEE, D. *et al.* Fenofibrate Protects against Retinal Dysfunction in a Murine Model of Common Carotid Artery Occlusion-Induced Ocular Ischemia. *Pharmaceuticals*, Basel, v. 14, n. 3, p. 223, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph14030223>. Acesso em: 30 ago. 2025.

LI, J. *et al.* Fenofibrate Ameliorates Oxidative Stress-Induced Retinal Microvascular Dysfunction in Diabetic Rats. *Current Eye Research*, v. 43, n. 11, p. 1395-1403, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/02713683.2018.1501072>. Acesso em: 30 ago. 2025.

LIN, R. *et al.* Fenofibrate-Induced Osmotic Nephropathy: A Novel Mechanism of Acute Kidney Injury. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 86, n. 3, p. 404-407, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2025.03.019>. Acesso em: 30 ago. 2025.

LING, Hua; LUOMA, John T.; HILLEMANN, Daniel. A Review of Currently Available Fenofibrate and Fenofibric Acid Formulations. *Cardiology Research*, v. 4, n. 2, p. 47–55, abr. 2013.

LIU, Y. C. *et al.* Comment on: "Fenofibrate therapy in reducing the progression of diabetic retinopathy: revisiting the FIELD and ACCORD-EYE studies through the LENS trial ". *Eye*, London, v. 39, n. 10, p. 2106, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41433-025-03866-3>. Acesso em: 30 ago. 2025.

MARQUES, F.; VIVEIRO, C.; CASTRO, I. Rabdomiólise induzida por fenofibrato em adolescente com insuficiência renal crônica e hipotireoidismo. *portuguese journal of nephrology and hypertension*, 1 set. 2014.

MEER, E. *et al.* Association of Fenofibrate Use and the Risk of Progression to Vision-Threatening Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmology*, v. 140, n. 5, p. 529-532, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2022.0633>. Acesso em: 30 ago. 2025.

MIRANDA, S. *et al.* Beneficial effects of fenofibrate in retinal pigment epithelium by the modulation of stress and survival signaling under diabetic conditions. *Journal of Cellular Physiology*, v. 227, n. 6, p. 2352-2362, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcp.22970>. Acesso em: 30 ago. 2025.

MORETTO, A. Fenofibrato nella terapia del diabete. In: 27 set. 2016. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Fenofibrato-nella-terapia-del-diabete-Moretto/9d6b2784c99f81b60cb757d116dbdaf82a8ff7ac>>. Acesso em: 30 ago. 2025

MYCHALECKYJ, J. C. *et al.* Reversibility of fenofibrate therapy-induced renal function impairment in ACCORD type 2 diabetic participants. *Diabetes Care*, v. 35, n. 5, p. 1008-1014, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc11-1811>. Acesso em: 30 ago. 2025.

NGUYEN, H. *et al.* Randomised, multicentre, placebo-controlled trial of fenofibrate for treatment of diabetic macular oedema. *Eye*, London, 2025. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11676638/>. Acesso em: 30 ago. 2025.

NOONAN, Jonathan E. *et al.* An Update on the Molecular Actions of Fenofibrate and Its Clinical Effects on Diabetic Retinopathy and Other Microvascular End Points in Patients With Diabetes. *Diabetes*, v. 62, n. 12, p. 3968, 16 nov. 2013.

ONG, K. L. *et al.* Relationship of haptoglobin phenotype and levels with sight-threatening diabetic retinopathy in type 2 diabetes: A Fenofibrate Intervention and Event Lowering in diabetes (FIELD) substudy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 226, p. 112080, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.112080>. Acesso em: 30 ago. 2025.

PARK, Jiwon *et al.* Cardiometabolic benefits of fenofibrate in heart failure related to obesity and diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, v. 23, p. 343, 16 set. 2024.

PINTÓ, Xavier. Indicaciones de la combinación de pravastatina y fenofibrato según el nivel de riesgo cardiovascular. Situaciones clínicas habituales. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis, Pravastatina y fenofibrato: una combinación para la dislipemia aterogénica*. v. 26, p. 35–39, 1 jul. 2014.

PIRES, Sumaia Araújo. Estudos de compatibilidade dos fármacos fenofibrato, ciprofibrato e citalopram com alguns excipientes. In: 5 out. 2016. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Estudos-de-compatibilidade-dos-f%C3%A1rmacos-e-com-Pires/92c4aabf3f0eb94b493576b1a594aeceacdb7c78>>. Acesso em: 30 ago. 2025

PREISS, D. *et al.* Effect of Fenofibrate on Progression of Diabetic Retinopathy. *NEJM Evidence*, v. 3, n. 8, p. EVIDoA2400179, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/EVIDoA2400179>. Acesso em: 30 ago. 2025.

PREISS, D. *et al.* Effect of Fenofibrate Therapy on Laser Treatment for Diabetic Retinopathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*, v. 45, n. 1, p. e1-e2, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc21-1439>. Acesso em: 30 ago. 2025.

REDUCING ocular damage in type 2 diabetes: the FIELD study shows fenofibrate benefits. *Cardiovascular Journal of Africa*, v. 18, n. 6, p. 400, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18092120>. Acesso em: 30 ago. 2025.

RIVERA-MEZA, Mario *et al.* Fenofibrate -a PPAR α agonist- increases alcohol dehydrogenase levels in the liver: implications for its possible use as an ethanol-aversive drug Fenofibrato -un agonista de PPAR α - incrementa los niveles de la alcohol deshidrogenasa hepática: implicaciones. In: 2020. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Fenofibrate-a-PPAR%CE%B1-agonist-increases-alcohol-in-as-Rivera%E2%80%90Meza-Flores-Bast%3%ADas/d60ac95ff8c2cc777338e99152dcd3d585013fcc>>. Acesso em: 30 ago. 2025

RODRÍGUEZ, Ángel Díaz. Combinación fija pravastatina/fenofibrato: ¿qué puede aportar? *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis, Pravastatina y fenofibrato: una combinación para la dislipemia aterogénica*. v. 26, p. 12–16, 1 jul. 2014.

SAÚDE, Núcleo de Avaliação de Tecnologias em. RR 161 - 2014 NATS Memantina, Exelon, Niar, Prolopa, Lipanon (fenofibrato). In: 31 mar. 2014. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/RR-161-2014-NATS-Memantina%2C-Exelon%2C-Niar%2C-Sa%C3%BAde/4ba1a6702803bc4114e1939a1063c3d2a80b3159>>. Acesso em: 30 ago. 2025

SCOTLAND, G. *et al.* Cost-effectiveness of fenofibrate versus standard care for reducing the progression of diabetic retinopathy: An economic evaluation based on data from the LENS trial. *Diabetic Medicine*, v. 42, n. 9, p. e70098, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dme.70098>. Acesso em: 30 ago. 2025.

SEGARRA, Cristina Gili. No todo es COVID-19. Toxicidad por fenofibrato. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, v. 29, n. 2, p. 76–79, 1 fev. 2022.

SHI, Y. *et al.* Fenofibrate mitigates the dysfunction of high glucose-driven human retinal microvascular endothelial cells by suppressing NLRP3 inflammasome. *International Journal of Ophthalmology*, v. 18, n. 5, p. 792-801, 2025. Disponível em:



<https://doi.org/10.18240/ijo.2025.05.04>. Acesso em: 30 ago. 2025.

SILVA, P. S.; AIELLO, L. P. Fenofibrate Shows Promise in Slowing Diabetic Retinopathy Progression. *NEJM Evidence*, v. 3, n. 8, p. EVIDe2400205, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/EVIDe2400205>. Acesso em: 30 ago. 2025.

SIMÓ, R. *et al.* Fenofibrate: a new treatment for diabetic retinopathy. Molecular mechanisms and future perspectives. *Current Medicinal Chemistry*, v. 20, n. 26, p. 3258-3266, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/0929867311320260009>. Acesso em: 30 ago. 2025.

SIMÓ, R.; HERNÁNDEZ, C. Fenofibrate for diabetic retinopathy. *Lancet*, v. 370, n. 9600, p. 1667-1668, 2007. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61608-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61608-0). Acesso em: 30 ago. 2025.

SIMÓ, R.; HERNÁNDEZ, C. Fenofibrato en el tratamiento de la retinopatía diabética. *Medicina Clínica, Barcelona*, v. 131, n. 1, p. 16-17, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1157/13123045>. Acesso em: 30 ago. 2025.

SRINIVASAN, S. *et al.* Efficiency of fenofibrate in facilitating the reduction of central macular thickness in diabetic macular edema. *Indian Journal of Ophthalmology*, v. 66, n. 1, p. 98-105, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_566_17. Acesso em: 30 ago. 2025.

TING, R. D. *et al.* Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: the FIELD Study. *Diabetes Care*, v. 35, n. 2, p. 218-225, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc11-1109>. Acesso em: 30 ago. 2025.

UCHIDA, Aki *et al.* Fenofibrate, A Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Agonist, Alters Triglyceride Metabolism In Enterocytes of Mice. *Biochimica et biophysica acta*, v. 1811, n. 3, p. 170-176, mar. 2011.

VARUGHESE, M. S. *et al.* Fenofibrate therapy in reducing the progression of diabetic retinopathy: revisiting the FIELD and ACCORD-EYE studies through the LENS trial. *Eye, London*, v. 39, n. 10, p. 2106, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41433-025-03866-3>. Acesso em: 30 ago. 2025.

WANG, N. *et al.* Fenofibrate Exerts Protective Effects in Diabetic Retinopathy via Inhibition of the ANGPTL3 Pathway. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, v. 59, n. 10, p. 4210-4217, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24155>. Acesso em: 30 ago. 2025.

WANG, Xue *et al.* Fenofibrate Ameliorated Systemic and Retinal Inflammation and Modulated Gut Microbiota in High-Fat Diet-Induced Mice. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 12, p. 839592, 2 jun. 2022.

WONG, T. Y. *et al.* Fenofibrate - a potential systemic treatment for diabetic retinopathy? *American Journal of Ophthalmology*, v. 154, n. 1, p. 6-12, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.02.020>. Acesso em: 30 ago. 2025.

WRIGHT, A. D.; DODSON, P. M. Medical management of diabetic retinopathy: fenofibrate and ACCORD Eye studies. *Eye, London*, v. 25, n. 7, p. 843-849, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/eye.2011.66>. Acesso em: 30 ago. 2025.

YE, J. *et al.* Fenofibrate prevents the disruption of the outer blood retinal barrier through downregulation of NF- κ B activity. *Acta Diabetologica*, v. 53, n. 1, p. 109-118, 2016. Disponível em: 30 ago. 2025.



em: <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0759-3>. Acesso em: 30 ago. 2025.

YEH, P. T. *et al.* Effect of Fenofibrate on the Expression of Inflammatory Mediators in a Diabetic Rat Model. *Current Eye Research*, v. 44, n. 10, p. 1121-1132, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/02713683.2019.1622020>. Acesso em: 30 ago. 2025.

ZAYED, M. G. *et al.* Diabetic Retinopathy and Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Ophthalmology*, v. 142, n. 3, p. 199-207, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2023.6435>. Acesso em: 30 ago. 2025.

ZHANG, Ying *et al.* Fenofibrate enhances lipid deposition via modulating PPAR γ , SREBP-1c, and gut microbiota in ob/ob mice fed a high-fat diet. *Frontiers in Nutrition*, v. 9, p. 971581, 12 set. 2022.