

**DISFUNÇÃO
NEUROVASCULAR
RETINIANA E ESTRESSE
OXIDATIVO NA
PROGRESSÃO DA
RETINOPATIA DIABÉTICA**

**RETINAL NEUROVASCULAR DYSFUNCTION AND OXIDATIVE STRESS IN
THE PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY**

Ciências da Saúde • 31/08/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/788050758](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/788050758)

Mariana dos Santos Souza¹

Amanda Nunes Bertolace²

Arlete Antas Leite³

Bernardina Victo Belarmino⁴

Inêz Cristhina Palitot Clementino Remigio Leite⁵

Isabel Cristina da Silva⁶

Ivaneide Alves Correia Lima⁷

João Bosco Ferreira Gadelha⁸

Maria Lúcia do Nascimento⁹

Victor Fernandes Damasceno¹⁰

Zuleide Ferreira Cardoso¹¹

Thellysson Farias de Oliveira¹²

RESUMO

A retinopatia diabética constitui uma complicação microvascular do diabetes cuja progressão compreende alterações que ultrapassam o comprometimento vascular isolado, envolvendo disfunção da unidade neurovascular e perturbações do equilíbrio oxidativo. Este estudo objetiva analisar a participação da disfunção neurovascular retiniana e do estresse oxidativo na progressão da retinopatia diabética. Trata-se de uma revisão de literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, fundamentada em publicações compreendidas entre 2021 e 2026, selecionadas nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e SciELO mediante descritores relacionados à retinopatia diabética, estresse oxidativo, unidade neurovascular e neurodegeneração. A literatura analisada demonstra comprometimento do acoplamento neurovascular, modificações neuroestruturais e alterações da microcirculação retiniana, concomitantemente à redução da capacidade antioxidante, disfunção mitocondrial, peroxidação lipídica e participação de mecanismos relacionados à ferroptose. Verifica-se, ainda, que fatores metabólicos, inflamatórios e sistêmicos interferem na expressão e progressão desses processos. A análise permite compreender que a deterioração neurovascular e o desequilíbrio oxidativo apresentam relações interdependentes na evolução da retinopatia diabética, inclusive em períodos anteriores às manifestações vasculares avançadas, conferindo relevância à investigação de parâmetros capazes de favorecer o reconhecimento precoce da progressão da doença.

Palavras-chave: Estresse oxidativo; Neurodegeneração; Retinopatia diabética; Unidade neurovascular.

ABSTRACT

Diabetic retinopathy is a microvascular complication of diabetes

whose progression comprises alterations that extend beyond isolated vascular impairment, involving neurovascular unit dysfunction and disturbances in oxidative balance. This study aims to analyze the role of retinal neurovascular dysfunction and oxidative stress in the progression of diabetic retinopathy. This is a qualitative, descriptive literature review based on publications from 2021 to 2026, selected from PubMed/MEDLINE, Scopus, and SciELO using descriptors related to diabetic retinopathy, oxidative stress, neurovascular unit, and neurodegeneration. The literature analyzed demonstrates impaired neurovascular coupling, neurostructural changes, and alterations in retinal microcirculation, accompanied by reduced antioxidant capacity, mitochondrial dysfunction, lipid peroxidation, and the involvement of ferroptosis-related mechanisms. Metabolic, inflammatory, and systemic factors also influence the expression and progression of these processes. The analysis indicates that neurovascular deterioration and oxidative imbalance are interdependent processes in the course of diabetic retinopathy, including periods preceding advanced vascular manifestations, thereby supporting the investigation of parameters capable of promoting the early recognition of disease progression.

Keywords: Diabetic retinopathy; Neurodegeneration; Neurovascular unit; Oxidative stress.

1. INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética (RD) constitui uma complicação do diabetes mellitus caracterizada por alterações progressivas que não se restringem à microvasculatura retiniana. A retina apresenta elevada atividade metabólica e depende da interação coordenada entre fotorreceptores, neurônios, células gliais e componentes vasculares para manutenção de sua função e da integridade da barreira

hematorretiniana. A exposição ao ambiente metabólico decorrente do diabetes interfere nessas interações celulares, promovendo comprometimento da função neuronal, perda da integridade da barreira hematorretiniana e alterações vasculares progressivas. Dessa maneira, a compreensão contemporânea da RD ultrapassa a sua caracterização estritamente microvascular e incorpora a participação integrada dos distintos componentes celulares da retina na instalação e progressão da doença (Antonetti; Silva; Stitt, 2021).

Nesse âmbito, a unidade neurovascular retiniana assume particular relevância na fisiopatologia da RD, uma vez que compreende a interação funcional entre neurônios, células gliais, células imunológicas e componentes vasculares responsáveis pela manutenção da homeostase tecidual e pela adequação do fluxo sanguíneo às necessidades metabólicas da retina. Destaques demonstram que alterações do tecido neural podem anteceder anormalidades microvasculares clinicamente identificáveis, enquanto a ruptura da comunicação entre os diferentes componentes da unidade neurovascular participa da progressão da doença desde seus estágios iniciais. Sob esse prisma, neurodegeneração, gliose, inflamação e comprometimento vascular constituem fenômenos interdependentes, conferindo sustentação à caracterização da RD como uma afecção neurovascular complexa (Nian *et al.*, 2021).

No que concerne aos mecanismos celulares envolvidos na deterioração precoce do tecido neural, o estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial apresentam participação relevante. A hiperglicemia persistente gera alterações metabólicas relacionadas às vias dos polióis e das hexosaminas, à formação de produtos finais

de glicação avançada e à ativação da proteína quinase C, mecanismos associados à produção de espécies reativas de oxigênio e ao comprometimento da função mitocondrial. Essas alterações contribuem para processos neurodegenerativos antes mesmo do aparecimento de manifestações vasculares características, incluindo microaneurismas e hemorragias intrarretinianas. De tal modo, a lesão neuronal precoce não deve ser compreendida exclusivamente como consequência tardia da microangiopatia diabética, haja vista a participação de mecanismos metabólicos e oxidativos desde fases anteriores da evolução da RD (Callan *et al.*, 2024).

Outrossim, o estresse oxidativo estabelece estreita relação com a inflamação, a disfunção vascular e a neurodegeneração na retina submetida à hiperglicemia crônica. A produção excessiva de espécies reativas de oxigênio, associada ao comprometimento dos mecanismos antioxidantes celulares, favorece alterações na barreira hematorretiniana, dano neurodegenerativo e processos angiogênicos envolvidos na progressão da RD. Esta interação demonstra que o desequilíbrio oxidativo não constitui fenômeno isolado, contudo, integra uma rede fisiopatológica capaz de comprometer simultaneamente componentes neuronais e microvasculares. Ademais, a identificação de alterações neurodegenerativas e microvasculares precoces reforça a pertinência da investigação de mecanismos capazes de interromper a progressão do dano antes do estabelecimento de estágios avançados da doença (Gómez-Jiménez; Burggraaf-Sánchez de las Matas; Ortega, 2025).

Destarte, a progressão da RD deve ser compreendida a partir da interação entre alterações metabólicas, estresse oxidativo, neurodegeneração e comprometimento da unidade neurovascular

retiniana, em detrimento de uma interpretação restrita às manifestações vasculares tardias. A ocorrência de alterações neuronais anteriormente às lesões microvasculares clinicamente evidentes e a participação do desequilíbrio oxidativo na deterioração de diferentes componentes da retina conferem pertinência à investigação integrada desses mecanismos.

Nesse vértice, o presente estudo tem como objetivo analisar as evidências científicas acerca da participação da disfunção neurovascular retiniana e do estresse oxidativo na progressão da retinopatia diabética, com ênfase nos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na deterioração da homeostase retiniana.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Disfunção da Unidade Neurovascular na Retinopatia Diabética

A unidade neurovascular retiniana abrange um sistema funcional constituído por neurônios, células gliais e componentes vasculares, cuja interação possibilita a manutenção da homeostase tecidual e a adequação do fluxo sanguíneo às demandas metabólicas da retina. Na retinopatia diabética (RD), a exposição persistente às alterações metabólicas decorrentes do diabetes compromete progressivamente essa interdependência, promovendo modificações simultâneas nos compartimentos neuronal, glial e vascular. Nesse contexto, a disfunção neurovascular assume relevância na fisiopatologia da doença, sobretudo porque a morte neuronal constitui alteração irreversível diretamente relacionada à perda da função visual. Essa compreensão sustenta a necessidade de interpretar a RD não somente a partir das manifestações

microvasculares, mas considerando o comprometimento integrado da unidade neurovascular e a possibilidade de estratégias terapêuticas direcionadas à neuroproteção e à vasoproteção (Oshitari, 2022).

A neurodegeneração consiste em um dos componentes precoces desse processo e caracteriza-se, principalmente, pela apoptose neuronal e ativação das células gliais. Essas alterações podem estar presentes anteriormente à identificação oftalmoscópica das lesões vasculares características da RD, circunstância que questiona a interpretação da degeneração neural como consequência exclusiva da microangiopatia estabelecida. Citocinas pró-inflamatórias, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e vias moleculares relacionadas à hiperglicemia crônica participam da deterioração do tecido neural, estabelecendo uma interface entre distúrbio metabólico, neuroinflamação e perda funcional. Sob essa perspectiva, a preservação neuronal apresenta-se como objeto relevante de investigação, particularmente nos estágios em que alterações irreversíveis da microvasculatura ainda não se encontram plenamente estabelecidas (Simó et al., 2022).

De maneira complementar, a fisiopatologia da RD envolve diferentes mecanismos que convergem para o comprometimento estrutural e funcional da retina. Estresse oxidativo, inflamação, neovascularização, neurodegeneração e disfunção da unidade neurovascular apresentam relações interdependentes, em detrimento de uma progressão determinada por um único mecanismo patológico. A hiperglicemia persistente modifica diferentes vias metabólicas e interfere na atividade das células endoteliais, pericitos, neurônios e células gliais, de modo a favorecer a progressão do dano retiniano. Desse modo, a compreensão da RD

como uma doença multifatorial fornece sustentação à investigação conjunta dos componentes neural e vascular e demonstra que a progressão da lesão decorre da convergência de mecanismos metabólicos, inflamatórios e celulares (Wei et al., 2022).

2.2. Estresse Oxidativo e Neurodegeneração Retiniana

No que concerne ao estresse oxidativo, sua participação na RD decorre do desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e a capacidade dos sistemas celulares responsáveis por sua neutralização. A hiperglicemia promove condições favoráveis à formação excessiva dessas espécies e interfere nos mecanismos antioxidantes endógenos, de modo que o desequilíbrio redox passa a exercer influência sobre diferentes componentes da retina. Ademais, mecanismos relacionados aos produtos finais de glicação avançada, à memória metabólica e à regulação por RNAs não codificantes apresentam associação com a manutenção do ambiente oxidativo. Consequentemente, o estresse oxidativo estabelece-se como componente transversal da fisiopatologia da RD, por intermédio de alterações moleculares capazes de persistir e contribuir para o comprometimento progressivo do tecido retiniano (Haydinger et al., 2023).

A relação entre estresse oxidativo e neurodegeneração torna-se relevante nas fases iniciais da RD. A produção excessiva de ERO e a disfunção mitocondrial relacionam-se à ativação das vias dos polióis, das hexosaminas, dos produtos finais de glicação avançada e da proteína quinase C, estabelecendo mecanismos capazes de comprometer a sobrevivência neuronal. Evidências concernentes às alterações precoces da retina diabética demonstram que a neurodegeneração pode anteceder anormalidades vasculares como

microaneurismas e hemorragias intrarretinianas. Nesse sentido, a deterioração neuronal não representa apenas um evento secundário às alterações microvasculares avançadas, mas integra a própria evolução fisiopatológica da RD desde estágios anteriores, nos quais o dano metabólico e oxidativo já exerce repercussões sobre o tecido neural (Callan et al., 2024).

Outrossim, o acúmulo excessivo de ERO pode produzir danos aos componentes celulares da retina e contribuir para a degeneração de capilares retinianos. A literatura experimental demonstra efeitos favoráveis de diferentes estratégias antioxidantes sobre mecanismos associados à RD, porém a transposição desses resultados para a prática clínica permanece limitada. Embora intervenções antioxidantes tenham demonstrado capacidade de atenuar alterações retinianas em modelos experimentais, ainda são necessários ensaios clínicos que estabeleçam sua eficácia, segurança e aplicabilidade em indivíduos com RD. Dessa maneira, a relevância fisiopatológica do estresse oxidativo apresenta sustentação consistente, ao passo que sua utilização como alvo terapêutico isolado permanece condicionada à obtenção de evidências clínicas mais robustas (Gao; Tao; Jiang, 2023).

2.3. Resposta Antioxidante e Integração dos Mecanismos Moleculares

Entre os mecanismos regulatórios relacionados à resposta antioxidante, a via Kelch-like ECH-associated protein 1–nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Keap1-Nrf2) apresenta particular relevância. O Nrf2 participa da regulação da resposta celular ao estresse oxidativo e da expressão de mecanismos citoprotetores, enquanto a interação com Keap1 exerce função regulatória sobre sua

atividade. Na RD, alterações nessa via têm sido relacionadas ao estresse oxidativo, à inflamação e às anormalidades vasculares que integram a progressão da doença. A modulação da sinalização Keap1-Nrf2 apresenta, por conseguinte, plausibilidade como estratégia para redução do dano oxidativo; entretanto, a complexidade fisiopatológica da RD e a predominância de evidências pré-clínicas ainda restringem a definição de sua efetividade terapêutica em humanos (Chen et al., 2024).

A interdependência entre estresse oxidativo, inflamação, neurodegeneração e alterações vasculares demonstra que os mecanismos responsáveis pela RD não devem ser avaliados isoladamente. A hiperglicemia promove perturbações metabólicas capazes de aumentar a produção de ERO, desencadear respostas inflamatórias e comprometer diferentes populações celulares da retina. Concomitantemente, alterações na permeabilidade vascular, neovascularização e comprometimento neuronal modificam progressivamente a organização funcional do tecido. A multiplicidade desses eventos explica, em parte, por que intervenções direcionadas a uma única via fisiopatológica podem apresentar capacidade limitada de impedir integralmente a progressão da doença, sobretudo quando aplicadas após o estabelecimento de alterações estruturais avançadas (Wei et al., 2022).

2.4. Desacoplamento Neurovascular e Perspectivas Terapêuticas

O estado atual das investigações acerca da unidade neurovascular permite compreender a RD como uma condição na qual ocorre desacoplamento progressivo entre atividade neuronal, suporte glial e resposta vascular. A hiperglicemia crônica, o estresse oxidativo, a

inflamação, a desregulação metabólica, as alterações na sinalização VEGF/angiopoietina-Tie e a comunicação intercelular anormal podem comprometer coordenadamente os diferentes componentes dessa unidade. Como consequência, desenvolvem-se disfunção neuronal, resposta glial inadequada e perda da integridade da barreira vascular, mecanismos que se amplificam reciprocamente durante a progressão da doença. Essa interpretação fornece sustentação fisiopatológica para a ocorrência de alterações funcionais e neurodegenerativas anteriormente às lesões vasculares clinicamente visíveis (Chen; Zhang, 2026).

Nessa perspectiva, as possibilidades terapêuticas passam a abranger mecanismos que extrapolam a abordagem das complicações vasculares estabelecidas. As estratégias atualmente investigadas compreendem proteção mitocondrial e antioxidante, modulação da inflamação, neuroproteção, estabilização vascular, regulação metabólica e intervenção sobre mecanismos epigenéticos, enquanto as terapias anti-VEGF permanecem estabelecidas para manifestações vasculares específicas da doença. Todavia, parte considerável das intervenções direcionadas diretamente à restauração da unidade neurovascular ainda se encontra em estágios pré-clínicos ou apresenta evidências clínicas indiretas. Por conseguinte, a identificação do momento adequado para intervenção e a determinação dos mecanismos predominantes em cada estágio da RD constituem aspectos relevantes para a translação dessas estratégias à prática clínica (Chen; Zhang, 2026).

Nesse vértice, a literatura hodierna demonstra que a relação entre estresse oxidativo e disfunção neurovascular constitui um eixo relevante para a compreensão da progressão da RD. A produção excessiva de ERO compromete neurônios, células gliais e elementos

vasculares, enquanto a perda da organização funcional da unidade neurovascular reduz a capacidade de manutenção da homeostase metabólica, hemodinâmica e da barreira retiniana. Não obstante os avanços na caracterização desses mecanismos, permanece uma distância entre o conhecimento molecular acumulado e sua tradução em intervenções capazes de impedir a progressão da doença em estágios precoces. Assim, a identificação de biomarcadores relacionados ao dano oxidativo e à disfunção neurovascular, bem como a determinação de sua correspondência com diferentes estágios clínicos, permanece necessária para subsidiar estratégias de prevenção da progressão e preservação da função visual.

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, desenvolvida com o intuito de analisar as evidências científicas acerca da participação da disfunção neurovascular retiniana e do estresse oxidativo na progressão da retinopatia diabética. A busca bibliográfica foi realizada nas bases *National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE), Scopus e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), considerando publicações compreendidas entre 2021 e 2026, de modo a privilegiar evidências contemporâneas relacionadas aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na progressão da doença.

Para operacionalização da busca, foram empregados descritores e termos correspondentes aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e ao Medical Subject Headings (MeSH): “*Diabetic Retinopathy*”, “*Oxidative Stress*”, “*Neurovascular Unit*”, “*Neurodegeneration*”, “*Retinal Neurovascular Dysfunction*” e “*Retinal*

Diseases". Os termos foram associados mediante os operadores booleanos *AND* e *OR*, utilizando-se, entre outras, as combinações "*Diabetic Retinopathy*" *AND* "*Oxidative Stress*", "*Diabetic Retinopathy*" *AND* "*Neurovascular Unit*", "*Diabetic Retinopathy*" *AND* "*Neurodegeneration*" e "*Diabetic Retinopathy*" *AND* "*Oxidative Stress*" *AND* "*Neurovascular Unit*", com adequações à sintaxe específica de cada base consultada.

Foram considerados elegíveis artigos originais e artigos de revisão, disponíveis na íntegra, publicados em português, inglês ou espanhol, no período delimitado, que abordassem diretamente a disfunção da unidade neurovascular retiniana, o estresse oxidativo, a neurodegeneração, a neuroinflamação ou os mecanismos celulares e moleculares relacionados à progressão da retinopatia diabética. Foram excluídas publicações duplicadas, editoriais, cartas ao editor, resumos de eventos científicos, estudos publicados fora do intervalo estabelecido e trabalhos cujo conteúdo não apresentasse relação direta com o objetivo desta revisão.

A seleção foi conduzida inicialmente mediante leitura dos títulos e resumos, seguida da avaliação integral das publicações potencialmente elegíveis. Posteriormente, os estudos selecionados foram submetidos à análise qualitativa e descritiva, considerando-se autoria, ano de publicação, delineamento, mecanismos fisiopatológicos investigados e principais achados relacionados ao comprometimento neurovascular e ao estresse oxidativo. Os resultados foram organizados por convergência temática, de modo a possibilitar a análise integrada das evidências referentes à disfunção da unidade neurovascular, neurodegeneração, estresse oxidativo, mecanismos moleculares de lesão retiniana e perspectivas terapêuticas.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Com vistas à sistematização dos achados obtidos na literatura, o Quadro 1 apresenta a caracterização dos 15 estudos incluídos nesta etapa da revisão, contemplando autoria e ano de publicação, delineamento, população ou modelo investigado e principais resultados relacionados à disfunção neurovascular retiniana e ao estresse oxidativo na progressão da retinopatia diabética. A organização dos estudos possibilita a apreciação comparativa das alterações neuroestruturais e microvasculares, do comprometimento do acoplamento neurovascular e das modificações relacionadas ao equilíbrio redox, função mitocondrial, ferroptose, inflamação e metabolismo sistêmico. Dessa maneira, a síntese permite identificar a convergência entre evidências clínicas, bioquímicas e experimentais, assim como as particularidades metodológicas que devem ser consideradas na interpretação da participação desses mecanismos na evolução da doença.

Quadro 1. Caracterização dos estudos incluídos na análise da disfunção neurovascular retiniana e do estresse oxidativo na progressão da retinopatia diabética.

Autor/ano	Delineamento	População/amostra ou modelo	Principais resultados
-----------	--------------	-----------------------------	-----------------------

Bontzos et al. (2021)	Estudo transversal com OCT-A	162 participantes distribuídos entre indivíduos com diabetes sem RD, RD não proliferativa e controles	Foram identificadas alterações neurodegenerativas associadas às modificações da microcirculação macular e da morfologia da zona avascular foveal. Os resultados demonstraram coexistência entre comprometimento neural e microvascular nos diferentes estágios da doença.
Fahmy et al. (2021)	Estudo observacional	39 participantes, totalizando 77 olhos, distribuídos entre controles, diabetes sem RD e diferentes graus de RD	Glutathione e vitamina C apresentaram níveis superiores nos grupos diabéticos controlados, enquanto glutathione S-transferase e peróxidos lipídicos não diferiram significativamente entre os grupos. Os resultados evidenciaram influência do controle metabólico sobre os biomarcadores de estresse oxidativo.
Li et al. (2021)	Estudo clínico com OCT e OCT-A	Indivíduos com estágios iniciais de RD	A acuidade visual apresentou associação com parâmetros relacionados à isquemia e à neurodegeneração retiniana, demonstrando correspondência funcional das alterações microcirculatórias e neuroestruturais observadas nos estágios iniciais da doença.

Madeira et al. (2021)	Estudo clínico de caracterização fenotípica	Indivíduos com diferentes fenótipos de risco de doença retiniana diabética	A neurodegeneração apresentou comportamento heterogêneo entre os diferentes fenótipos de risco, indicando que a evolução das alterações neuronais não ocorre necessariamente de maneira paralela à progressão das manifestações microvasculares.
Hommer et al. (2022)	Estudo clínico transversal com avaliação da hiperemia funcional	76 participantes, dos quais 56 apresentavam diabetes mellitus tipo 2	O aumento do fluxo sanguíneo retiniano após estímulo foi de $40,4 \pm 27,2\%$ nos controles, $37,7 \pm 26,0\%$ nos diabéticos sem RD, $26,2 \pm 28,2\%$ na RD leve e $22,3 \pm 13,9\%$ na RD moderada/grave ($p=0,035$), evidenciando redução progressiva do acoplamento neurovascular.
Mu et al. (2022)	Estudo clínico de biomarcadores	90 participantes: RD não proliferativa, RD proliferativa e controles	Os indivíduos com RD apresentaram alterações em ferro, ERO e produtos relacionados à peroxidação lipídica, concomitantemente às modificações de glutathiona e GPX4. Os achados forneceram evidências clínicas da participação do desequilíbrio redox e da ferroptose na RD.

Li et al. (2023)	Estudo experimental in vitro	Células endoteliais retinianas humanas submetidas à alta concentração de glicose	A hiperglicemia induziu estresse oxidativo e alterações compatíveis com ferroptose. A ferrostatina-1 atenuou esses efeitos, enquanto a modulação da via NRF2/ARE esteve relacionada à redução do dano oxidativo e ferroptótico.
Liu et al. (2024)	Estudo experimental e translacional	Células endoteliais microvasculares retinianas, modelos animais diabéticos e tecido fibrovascular humano	Foram observados aumento de ERO, peroxidação lipídica e conteúdo de ferro. A inibição da ferroptose com ferrostatina-1 reduziu a gravidade da microvasculopatia em modelos diabéticos, estabelecendo relação funcional entre ferroptose e dano microvascular.
López-Contreras et al. (2024)	Estudo analítico transversal	39 pacientes submetidos à vitrectomia: 13 com DM2 e RD proliferativa, 13 diabéticos sem RD proliferativa e 13 controles	A avaliação sanguínea e intraocular demonstrou aumento de 8-isoprostanos e redução da capacidade antioxidante total, com alterações detectáveis anteriormente ao estabelecimento da forma proliferativa, indicando desequilíbrio redox sistêmico e ocular.
Pemp et al. (2024)	Estudo transversal com	30 indivíduos com diabetes tipo 1 e RD não	A dilatação venosa foi de 3,0% nos diabéticos e 6,1% nos controles ($p<0,001$), enquanto a

	estimulação por flicker	proliferativa e 14 controles	arterial foi de 1,3% e 5,1% (p=0,005). A resposta vascular apresentou associação com espessura da camada de células ganglionares e HbA1c.
Robles-Rivera et al. (2024)	Estudo analítico transversal	Indivíduos distribuídos conforme diferentes estágios de RD	Observou-se redução progressiva da capacidade antioxidante, aumento de hidroperóxidos e alterações da função mitocondrial com o agravamento da RD. A síntese de ATP diminuiu nos estágios mais avançados, associando desequilíbrio redox à deterioração bioenergética.
Silva et al. (2024)	Coorte longitudinal com análise metabolômica	1.349 indivíduos com diabetes tipo 2 acompanhados por 12 anos	Dos 1.009 metabólitos avaliados, 17 permaneceram associados à incidência de RD após ajustes. N-lactoil isoleucina e N-lactoil valina apresentaram associação positiva com o risco, enquanto citrulina e determinados lipídios apresentaram associação inversa.

Sung et al. (2024)	Estudo clínico estrutural	Indivíduos com RD avaliados segundo presença de hipertensão arterial sistêmica	A hipertensão apresentou influência adicional sobre parâmetros relacionados à neurodegeneração retiniana, evidenciando a necessidade de considerar fatores cardiovasculares sistêmicos na interpretação do comprometimento neuroestrutural associado à RD.
Petkova-Parlapanska et al. (2025)	Estudo clínico comparativo de biomarcadores oxidativos e inflamatórios	134 indivíduos com diabetes tipo 2, incluindo pacientes com RD/edema macular diabético, comparados a 94 controles	Os pacientes com complicações apresentaram maior estresse oxidativo, peroxidação lipídica, dano oxidativo ao DNA e resposta inflamatória. As atividades de SOD, catalase e GPx foram significativamente inferiores nos grupos diabéticos com complicações em comparação aos controles ($p<0,001$).
Tang et al. (2025)	Coorte prospectiva	385 olhos sem RD ou com RD não proliferativa; mediana de acompanhamento de 6,2 anos	Durante o seguimento, 79 olhos desenvolveram RD, 99 apresentaram progressão e 38 evoluíram para RD proliferativa. A análise longitudinal demonstrou relação entre parâmetros de neurodegeneração obtidos por OCT e

			desenvolvimento/progessão da doença.
--	--	--	--------------------------------------

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

A análise dos estudos selecionados demonstra que o comprometimento da unidade neurovascular retiniana pode ser identificado anteriormente aos estágios avançados da retinopatia diabética (RD) e apresenta relação progressiva com a gravidade da doença. Hommer *et al.* (2022), em um estudo abrangendo 76 participantes, dos quais 56 apresentavam diabetes mellitus tipo 2, avaliaram a hiperemia funcional retiniana induzida por estímulo luminoso intermitente. O aumento do fluxo sanguíneo retiniano correspondeu a $40,4 \pm 27,2\%$ nos controles, $37,7 \pm 26,0\%$ nos indivíduos diabéticos sem RD, $26,2 \pm 28,2\%$ naqueles com RD leve e $22,3 \pm 13,9\%$ nos casos moderados a graves, com diferença significativa entre os grupos ($p=0,035$). A redução progressiva da resposta hiperêmica providencia evidência funcional de que o comprometimento do acoplamento neurovascular acompanha a progressão clínica da RD, particularmente após o estabelecimento das alterações microvasculares detectáveis.

Resultados posteriores robustecem essa associação. Pemp *et al.* (2024) avaliaram 30 indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 e RD não proliferativa, sendo 15 com doença leve e 15 com doença moderada, além de 14 controles saudáveis. A dilatação venosa induzida por *flicker* foi de $3,0\%$ nos indivíduos diabéticos e $6,1\%$ nos controles ($p<0,001$), enquanto a resposta arterial correspondeu, respectivamente, a $1,3\%$ e $5,1\%$ ($p=0,005$). Entre os indivíduos diabéticos, a resposta venosa apresentou correlação positiva com a espessura da camada de células ganglionares ($r=0,46$; $p=0,010$) e da camada plexiforme interna ($r=0,40$; $p=0,027$), enquanto apresentou

correlação inversa com a HbA1c ($r=-0,41$; $p=0,023$). Na análise multivariada, permaneceram independentemente associados à resposta vascular a HbA1c ($\beta=-0,40$; $p=0,027$) e a espessura da camada de células ganglionares ($\beta=0,39$; $p=0,030$). Tais resultados estabelecem relação objetiva entre controle metabólico, integridade neuronal e resposta vascular, demonstrando que neurodegeneração e disfunção vascular apresentam componentes fisiopatológicos interdependentes (Pemp *et al.*, 2024).

Sob uma perspectiva estrutural, Bontzos *et al.* (2021) avaliaram 162 participantes, distribuídos igualmente entre indivíduos diabéticos sem sinais clínicos de RD, pacientes com RD não proliferativa e controles sem diabetes. Por meio da angiografia por tomografia de coerência óptica (OCT-A), foram analisadas a densidade vascular dos plexos superficial e profundo, a área da zona avascular foveal e parâmetros relacionados ao complexo de células ganglionares. Os resultados demonstraram associação entre alterações neurodegenerativas e modificações da circulação macular, reforçando que a deterioração neuronal e a rarefação microvascular não representam necessariamente processos independentes. A coexistência dessas alterações em indivíduos com diferentes estágios da doença sustenta a utilização integrada de parâmetros estruturais e vasculares na caracterização precoce do comprometimento retiniano (Bontzos *et al.*, 2021).

Resultados relacionados à repercussão funcional dessas alterações foram apresentados por Li *et al.* (2021), que investigaram a relação entre acuidade visual, isquemia retiniana e neurodegeneração nos estágios iniciais da RD. A análise combinada de parâmetros obtidos por OCT e OCT-A demonstrou que o comprometimento da função visual apresenta associação tanto com alterações microcirculatórias

quanto com parâmetros neuroestruturais. Tal achado possui relevância clínica, pois demonstra que as alterações observadas por métodos de imagem não representam somente biomarcadores anatômicos, mas apresentam correspondência com a função visual. Nesse sentido, a progressão da RD parece decorrer da interação entre isquemia e neurodegeneração, em detrimento de uma sequência linear na qual a lesão neuronal seria exclusivamente secundária ao comprometimento vascular (Li *et al.*, 2021).

A heterogeneidade do componente neurodegenerativo foi igualmente evidenciada por Madeira *et al.* (2021), que avaliaram a neurodegeneração retiniana em diferentes fenótipos de risco de doença retiniana diabética. Os autores identificaram que a perda neuronal não ocorre de maneira uniforme entre indivíduos com diabetes, observando diferenças na progressão das alterações neuroestruturais conforme o fenótipo de risco. Esse resultado assume particular importância para a interpretação da RD, uma vez que indica que a ausência de progressão microvascular acelerada não exclui necessariamente a existência de comprometimento neural. Consequentemente, a estratificação baseada exclusivamente na gravidade das lesões vasculares pode não representar integralmente a heterogeneidade biológica da doença (Madeira *et al.*, 2021).

A influência de condições sistêmicas acerca da neurodegeneração foi investigada por Sung *et al.* (2024), que analisaram a espessura das camadas internas da retina em indivíduos com RD na presença de hipertensão arterial sistêmica. Nesse âmbito, o estudo demonstrou que a hipertensão exerce influência adicional sobre parâmetros relacionados à neurodegeneração retiniana, indicando que o comprometimento neural observado na RD não deve ser

interpretado isoladamente do contexto cardiovascular e metabólico do indivíduo. Esses achados são relevantes ao evidenciarem potenciais fatores de confusão na utilização da espessura das camadas retinianas como biomarcador da progressão da RD e reforçam a necessidade de ajuste para comorbidades sistêmicas na interpretação de estudos estruturais (Sung *et al.*, 2024).

Uma evidência longitudinal relevante foi apresentada por Tang *et al.* (2025), em coorte prospectiva envolvendo 385 olhos sem RD ou com RD não proliferativa no início do acompanhamento. Após mediana de 6,2 anos, 79 olhos desenvolveram RD, 99 apresentaram progressão e 38 evoluíram para RD proliferativa. Foram avaliadas por OCT as espessuras da camada macular de células ganglionares associada à plexiforme interna, da camada de fibras nervosas macular e da camada de fibras nervosas peripapilar. A relevância desse delineamento reside na possibilidade de analisar temporalmente se a neurodegeneração precede a progressão vascular, em contraste com estudos transversais incapazes de estabelecer temporalidade. Os achados reforçam a associação entre alterações neuroestruturais e evolução da RD, embora não permitam atribuir à neurodegeneração papel causal isolado, uma vez que fatores metabólicos e microvasculares coexistem durante o seguimento (Tang *et al.*, 2025).

No que concerne ao estresse oxidativo, Fahmy *et al.* (2021) analisaram 77 olhos pertencentes a 39 participantes, distribuídos entre controles, indivíduos com diabetes sem retinopatia e indivíduos diabéticos com diferentes graus de RD. Contrariamente ao que seria esperado diante de um modelo exclusivamente baseado no aumento sistêmico do estresse oxidativo, os níveis de glutathiona e vitamina C foram superiores nos grupos diabéticos

controlados, enquanto glutathione S-transferase e peróxidos lipídicos não apresentaram diferenças significativas entre os três grupos. Os resultados demonstram que o estado redox sistêmico é influenciado pelo controle metabólico e pelas intervenções terapêuticas, circunstância que limita a interpretação de biomarcadores oxidativos isolados como indicadores diretos da gravidade da RD. A própria discrepância em relação a estudos que demonstram aumento da peroxidação lipídica evidencia a necessidade de considerar controle glicêmico, suplementação e tratamento farmacológico na análise desses marcadores (Fahmy *et al.*, 2021).

Por outro lado, Mu *et al.* (2022) identificaram alterações consistentes em biomarcadores relacionados à ferroptose. Os autores analisaram 90 participantes, distribuídos em grupos com RD não proliferativa, RD proliferativa e controles, e observaram alterações séricas relacionadas ao metabolismo do ferro, peroxidação lipídica, espécies reativas de oxigênio (ERO), glutathione e glutathione peroxidase 4 (GPX4). O aumento de marcadores pró-oxidativos associado à redução dos mecanismos relacionados à GPX4 e à glutathione fornece evidência clínica para a participação da ferroptose na RD. Diferentemente dos resultados de Fahmy *et al.* (2021), obtidos em indivíduos submetidos a controle terapêutico, esses achados demonstram desequilíbrio redox associado à gravidade da doença e indicam que diferenças na população estudada e no estágio clínico podem explicar parte da heterogeneidade observada entre biomarcadores sistêmicos (Mu *et al.*, 2022).

A ferroptose foi investigada mecanisticamente por Li *et al.* (2023), em células endoteliais retinianas humanas expostas a concentrações elevadas de glicose. A exposição hiperglicêmica induziu alterações compatíveis com ferroptose e aumento do

estresse oxidativo, enquanto a ferrostatina-1 atenuou esses efeitos e a erastina os intensificou. Os autores demonstraram ainda que a intervenção experimental com amigdalina reduziu o dano celular mediante modulação da via NRF2/ARE, acompanhada de aumento da expressão de NQO1 e HO-1. Esses resultados oferecem suporte mecanístico aos achados clínicos de Mu *et al.* (2022), ao demonstrar que o ambiente hiperglicêmico é capaz de induzir diretamente ferroptose em células endoteliais da retina. Todavia, a natureza *in vitro* do estudo impede extrapolar a eficácia da intervenção experimental para seres humanos (Li *et al.*, 2023).

A relação entre ferroptose e disfunção microvascular foi aprofundada por Liu *et al.* (2024). Os autores identificaram alterações de marcadores relacionados à ferroptose em membranas fibrovasculares de indivíduos com RD proliferativa, células endoteliais microvasculares retinianas humanas e retinas de camundongos diabéticos. Nos modelos celulares e animais, foram observados aumento de ERO, peroxidação lipídica e conteúdo de ferro. Particularmente relevante, a administração do inibidor específico ferrostatina-1 reduziu significativamente a gravidade da microvasculopatia retiniana em animais diabéticos. Esses resultados fornecem uma conexão experimental entre estresse oxidativo dependente de ferro e dano microvascular, sugerindo que a ferroptose não constitui apenas marcador concomitante do desequilíbrio oxidativo, mas pode participar funcionalmente da lesão endotelial (Liu *et al.*, 2024).

A correspondência clínica do desequilíbrio oxidativo foi avaliada por López-Contreras *et al.* (2024), em estudo analítico transversal envolvendo 39 pacientes submetidos à vitrectomia, distribuídos igualmente entre diabetes mellitus tipo 2 com RD proliferativa

(n=13), diabetes sem RD proliferativa (n=13) e controles sem diabetes (n=13). A avaliação simultânea de sangue, humor aquoso e vítreo demonstrou aumento de 8-isoprostanos e redução da capacidade antioxidante total, com alterações detectáveis inclusive anteriormente ao estabelecimento da forma proliferativa. A análise de diferentes compartimentos biológicos constitui aspecto relevante, uma vez que biomarcadores circulantes podem não reproduzir integralmente o ambiente oxidativo intraocular. Assim, os resultados sustentam a presença de desequilíbrio redox local e sistêmico e indicam que o dano oxidativo não está circunscrito aos estágios proliferativos da RD (López-Contreras *et al.*, 2024).

Robles-Rivera *et al.* (2024) ampliaram essa análise ao investigarem conjuntamente marcadores de estresse oxidativo e função mitocondrial em diferentes estágios da RD. A capacidade antioxidante total apresentou redução progressiva conforme a doença avançou para estágios proliferativos, enquanto os hidroperóxidos foram superiores nos indivíduos com RD em comparação àqueles com diabetes sem retinopatia. A atividade ATPase aumentou progressivamente com a gravidade da doença, ao passo que a síntese de ATP diminuiu, sendo significativamente inferior nos estágios mais avançados. Esses resultados vinculam o desequilíbrio oxidativo à deterioração bioenergética mitocondrial e fornecem sustentação para interpretar a disfunção mitocondrial como componente da progressão da RD, e não apenas como consequência inespecífica da hiperglicemia (Robles-Rivera *et al.*, 2024).

Em conjunto, os resultados de López-Contreras *et al.* (2024) e Robles-Rivera *et al.* (2024) demonstram que o estresse oxidativo apresenta correspondência com a progressão clínica, porém também

evidenciam que um único biomarcador dificilmente será suficiente para representar a complexidade do processo. Enquanto o primeiro estudo demonstra alterações simultâneas em compartimentos sistêmicos e intraoculares, o segundo identifica modificações graduais na capacidade antioxidante e no metabolismo mitocondrial. A convergência desses resultados sugere maior pertinência de painéis integrados de marcadores redox e bioenergéticos do que da mensuração isolada de ERO ou produtos de peroxidação. Todavia, ambos apresentam delineamento transversal, o que impossibilita estabelecer se as alterações bioquímicas predizem prospectivamente a progressão da RD.

Petkova-Parlapanska *et al.* (2025) avaliaram a associação entre estresse oxidativo, inflamação sistêmica e comprometimento retiniano em 134 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, distribuídos entre pacientes com retinopatia diabética (RD) e edema macular diabético (EMD), cujos resultados foram comparados aos de 94 controles saudáveis. Os pacientes com EMD apresentaram maior produção de espécies reativas de oxigênio, peroxidação lipídica, dano oxidativo ao DNA e produção de citocinas, concomitantemente ao comprometimento do sistema relacionado ao óxido nítrico. Ademais, as atividades da superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase foram significativamente inferiores nos grupos diabéticos com complicações em comparação aos controles ($p < 0,001$), sendo a atividade antioxidante ainda menor no grupo com EMD. A concomitância entre redução das defesas antioxidantes e intensificação dos mediadores inflamatórios fornece sustentação para uma interação entre desequilíbrio redox, inflamação e comprometimento da barreira vascular retiniana. Em comparação aos achados de López-Contreras *et al.* (2024) e Robles-Rivera *et al.* (2024), observa-se convergência quanto à redução

progressiva da capacidade antioxidante associada à maior expressão clínica da doença, embora Petkova-Parlapanska *et al.* (2025) ampliem essa interpretação ao demonstrar associação simultânea com mediadores inflamatórios e EMD. Dessa forma, os resultados sugerem que a progressão da RD não decorre exclusivamente do acúmulo de espécies oxidantes, mas do desequilíbrio entre produção oxidativa, capacidade de neutralização e resposta inflamatória, mecanismos que podem contribuir conjuntamente para o comprometimento neurovascular.

Em perspectiva longitudinal, Silva *et al.* (2024) investigaram possíveis marcadores metabólicos relacionados ao desenvolvimento da RD durante 12 anos de acompanhamento, utilizando dados de 1.349 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 provenientes da coorte METSIM. Entre os participantes, 1.021 não apresentavam RD e 328 apresentaram retinopatia, tendo sido analisados 1.009 metabólitos por perfil metabolômico não direcionado. Após ajuste para fatores de confusão, foram identificados 17 metabólitos significativamente associados à incidência de RD, pertencentes a diferentes classes metabólicas. Entre aqueles relacionados ao maior risco, destacaram-se N-lactoil isoleucina (HR=1,35; IC95% 1,24-1,46), N-lactoil valina (HR=1,36; IC95% 1,25-1,48), N-(2-furoil)glicina (HR=1,31; IC95% 1,22-1,42) e maleato (HR=1,21; IC95% 1,14-1,28), enquanto citrulina (HR=0,83; IC95% 0,77-0,91), miristoleato (HR=0,79; IC95% 0,72-0,88) e esfingomielina d18:2/24:2 (HR=0,80; IC95% 0,72-0,88) apresentaram associação inversa com o risco. Esses resultados acrescentam dimensão metabólica aos achados relacionados ao estresse oxidativo e à disfunção neurovascular, uma vez que demonstram que a progressão da RD ocorre em associação a alterações sistêmicas envolvendo aminoácidos, ácidos graxos, esfingolipídios e outros metabólitos. Contudo, a associação

prospectiva não estabelece causalidade, e os metabólitos identificados requerem validação externa antes de sua incorporação como biomarcadores de risco. A relevância do estudo reside, sobretudo, no delineamento longitudinal e na dimensão amostral, que conferem sustentação à existência de alterações metabólicas anteriores ou concomitantes ao desenvolvimento clínico da RD (Silva *et al.*, 2024)

Em síntese, a análise integrada dos estudos evidencia que a progressão da retinopatia diabética resulta da interação entre alterações neurodegenerativas, microvasculares, metabólicas e oxidativas, não se mostrando adequadamente explicada por um mecanismo fisiopatológico isolado. Os achados relacionados à redução do acoplamento neurovascular e às modificações das camadas internas da retina demonstram que o comprometimento neuronal e vascular apresenta estreita associação ao longo da evolução da doença, enquanto as alterações na capacidade antioxidante, na função mitocondrial, na peroxidação lipídica e nos mecanismos relacionados à ferroptose indicam participação persistente do desequilíbrio redox nesse processo.

Concomitantemente, a influência do controle glicêmico, da hipertensão arterial, da resposta inflamatória e das alterações metabólicas demonstra que a magnitude desses fenômenos é condicionada por fatores sistêmicos e pela heterogeneidade clínica dos indivíduos. Embora os estudos experimentais forneçam sustentação mecanística para a relação entre estresse oxidativo e dano neurovascular, e os estudos clínicos e longitudinais demonstrem sua correspondência com alterações estruturais, funcionais e com a progressão da RD, permanecem limitações quanto ao estabelecimento da temporalidade e da contribuição

relativa de cada mecanismo. Dessa maneira, o conjunto das evidências sustenta a compreensão da disfunção neurovascular retiniana e do estresse oxidativo como processos interdependentes na progressão da retinopatia diabética, ao mesmo tempo em que evidencia a necessidade de biomarcadores capazes de identificar precocemente esses fenômenos e de estudos prospectivos que determinem sua aplicabilidade na estratificação de risco e no direcionamento de intervenções terapêuticas.

5. CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise desenvolvida possibilita compreender que a disfunção neurovascular retiniana e o estresse oxidativo constituem mecanismos interdependentes na progressão da retinopatia diabética, cuja participação não se limita aos estágios caracterizados por alterações microvasculares clinicamente estabelecidas. O comprometimento da interação entre os componentes neuronal, glial e vascular associa-se às modificações funcionais e estruturais da retina, ao passo que o desequilíbrio redox concorre para a manutenção do dano celular por intermédio da disfunção mitocondrial, da peroxidação lipídica e de mecanismos relacionados à ferroptose. Sob essa perspectiva, o objetivo proposto é impetrado ao demonstrar que a evolução da doença compreende a atuação conjunta de processos neurovasculares, oxidativos e metabólicos, não podendo ser satisfatoriamente explicada apenas pela deterioração da microvasculatura retiniana.

A compreensão integrada desses mecanismos amplia a interpretação fisiopatológica da doença e confere particular importância às alterações que antecedem as manifestações vasculares avançadas. A avaliação de parâmetros neuroestruturais e

funcionais, associada à investigação do equilíbrio oxidativo, apresenta potencial para favorecer o reconhecimento de indivíduos com maior propensão à progressão da retinopatia diabética. A sua aplicação na prática clínica, entretanto, requer a determinação de parâmetros reprodutíveis, a uniformização dos métodos de mensuração e o estabelecimento de sua correspondência com a evolução clínica da doença.

Entre as limitações desta revisão, sobressaem a diversidade dos delineamentos empregados, as diferenças entre as populações investigadas, a utilização de distintos modelos experimentais e a ausência de uniformidade quanto aos métodos de avaliação retiniana e aos marcadores bioquímicos analisados. Essas particularidades restringem a comparação direta entre os estudos e dificultam a determinação da participação individual de cada mecanismo no curso da retinopatia diabética. Acresce-se que parcela considerável do conhecimento relativo à ferroptose e à modulação das vias antioxidantes provém de investigações experimentais, circunstância que ainda restringe sua transposição para a assistência clínica.

Dessa maneira, a progressão da retinopatia diabética apresenta estreita relação com a deterioração da unidade neurovascular e com a persistência do desequilíbrio oxidativo, com repercussões sobre a integridade neuronal, glial e microvascular da retina. A consideração conjunta desses processos permite reconhecer a neurodegeneração e as alterações oxidativas como componentes relevantes da evolução da doença, inclusive em períodos anteriores à expressão vascular mais acentuada. Permanecem necessários estudos prospectivos e longitudinais, conduzidos mediante critérios metodológicos uniformes, que determinem o valor prognóstico dos

parâmetros neurovasculares e dos marcadores do equilíbrio redox e estabeleçam sua utilidade para o reconhecimento precoce da progressão da doença e para a orientação de intervenções terapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTONETTI, David A.; SILVA, Paolo S.; STITT, Alan W. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. **Nature Reviews Endocrinology**, London, v. 17, n. 4, p. 195-206, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41574-020-00451-4>. Acesso em: 9 ago. 2026.

BONTZOS, Georgios et al. Retinal neurodegeneration, macular circulation and morphology of the foveal avascular zone in diabetic patients: quantitative cross-sectional study using OCT-A. **Acta Ophthalmologica**, v. 99, p. e1135-e1140, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.14754>. Acesso em: 15 ago. 2026.

CALLAN, Andrew et al. Cellular and molecular mechanisms of neuronal degeneration in early-stage diabetic retinopathy. **Current Vascular Pharmacology**, v. 22, n. 5, p. 301-315, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38693745/>. Acesso em: 10 ago. 2026.

CALLAN, Andrew et al. Cellular and molecular mechanisms of neuronal degeneration in early-stage diabetic retinopathy. **Current Vascular Pharmacology**, v. 22, n. 5, p. 301-315, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38693745/>. Acesso em: 9 ago. 2026.

CHEN, Jiawen et al. The role of Keap1-Nrf2 signaling pathway during the progress and therapy of diabetic retinopathy. **Life Sciences**, v. 338, art. 122386, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320523010214>. Acesso em: 16 ago. 2026.

CHEN, Jing; ZHANG, Ling. Neurovascular unit uncoupling in diabetic retinopathy: molecular mechanisms and stage-adapted therapeutic strategies. **Frontiers in Endocrinology**, v. 17, art. 1896091, 2026. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2026.1896091/full>. Acesso em: 16 ago. 2026.

FAHMY, Rania et al. Controlled diabetes amends oxidative stress as mechanism related to severity of diabetic retinopathy. **Scientific Reports**, v. 11, art. 17670, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-96891-7>. Acesso em: 13 ago. 2026.

GAO, Jie; TAO, Liming; JIANG, Zhengxuan. Alleviate oxidative stress in diabetic retinopathy: antioxidant therapeutic strategies. **Redox Report**, v. 28, n. 1, art. 2272386, 2023. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13510002.2023.2272386>. Acesso em: 17 ago. 2026.

GÓMEZ-JIMÉNEZ, Verónica; BURGGRAAF-SÁNCHEZ DE LAS MATAS, Raquel; ORTEGA, Ángel Luis. Modulation of oxidative stress in diabetic retinopathy: therapeutic role of natural polyphenols. **Antioxidants**, Basel, v. 14, n. 7, art. 875, 2025. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/14/7/875>. Acesso em: 10 ago. 2026.

HAYDINGER, Cameron D. et al. Oxidative stress and its regulation in diabetic retinopathy. **Antioxidants**, v. 12, n. 8, art. 1649, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/8/1649>. Acesso em: 17 ago. 2026.

HOMMER, Nikolaus et al. Neuro-vascular coupling and heart rate variability in patients with type II diabetes at different stages of diabetic retinopathy. **Frontiers in Medicine**, v. 9, art. 1025853, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2022.1025853/full>. Acesso em: 13 ago. 2026.

LI, Jin et al. Visual acuity is correlated with ischemia and neurodegeneration in patients with early stages of diabetic retinopathy. **Eye and Vision**, v. 8, art. 38, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34666831/>. Acesso em: 13 ago. 2026.

LI, Shuyan et al. Effects of amygdalin on ferroptosis and oxidative stress in diabetic retinopathy progression via the NRF2/ARE signaling pathway. **Experimental Eye Research**, v. 234, art. 109569, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014483523001902>. Acesso em: 16 ago. 2026.

LIU, Qun et al. Ferroptosis contributes to microvascular dysfunction in diabetic retinopathy. **The American Journal of Pathology**, v. 194, n. 6, p. 1078-1089, 2024. Disponível em: [https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440\(24\)00069-5/fulltext](https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(24)00069-5/fulltext). Acesso em: 16 ago. 2026.

LÓPEZ-CONTRERAS, Ana Karen et al. Evaluation of ocular and systemic oxidative stress markers in patients with diabetic retinopathy. **Life**, v. 14, n. 12, art. 1588, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-1729/14/12/1588>. Acesso em: 11 ago. 2026.

MADEIRA, Maria H. et al. Retinal neurodegeneration in different risk phenotypes of diabetic retinal disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, art. 800004, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2021.800004/full>. Acesso em: 11 ago. 2026.

MU, Lin et al. Abnormal levels of serum ferroptosis-related biomarkers in diabetic retinopathy. **Journal of Ophthalmology**, v. 2022, art. 3353740, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2022/3353740>. Acesso em: 15 ago. 2026.

NIAN, Shen et al. Neurovascular unit in diabetic retinopathy: pathophysiological roles and potential therapeutical targets. **Eye and Vision**, London, v. 8, art. 15, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40662-021-00239-1>. Acesso em: 10 ago. 2026.

OSHITARI, Toshiyuki. Neurovascular impairment and therapeutic strategies in diabetic retinopathy. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 1, art. 439, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/1/439>. Acesso em: 17 ago. 2026.

PEMP, Berthold et al. Associations of retinal neurovascular dysfunction with inner retinal layer thickness in non-proliferative

diabetic retinopathy. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 262, n. 12, p. 3761-3771, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38878068/>. Acesso em: 17 ago. 2026.

PETKOVA-PARLAPANSKA, Kamelia et al. Systematic inflammation and oxidative stress elevation in diabetic retinopathy and diabetic patients with macular edema. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 8, art. 3810, 2025. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/8/3810>. Acesso em: 14 ago. 2026.

ROBLES-RIVERA, Ricardo Raúl et al. Mitochondrial function and oxidative stress biomarkers in diabetic retinopathy development: an analytical cross-sectional study. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 23, art. 13084, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/23/13084>. Acesso em: 14 ago. 2026.

SILVA, Lilian Fernandes et al. Metabolites as risk factors for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes: a 12-year follow-up study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 109, n. 1, p. 100-106, 2024. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/109/1/100/7240444>. Acesso em: 19 ago. 2026.

SIMÓ, Rafael et al. Diabetic retinopathy: role of neurodegeneration and therapeutic perspectives. **Asia-Pacific Journal of Ophthalmology**, v. 11, n. 2, p. 160-167, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35533335/>. Acesso em: 15 ago. 2026.

SUNG, Jae-Yun et al. Retinal neurodegeneration in diabetic retinopathy with systemic hypertension. **Acta Diabetologica**, v. 61, n. 4, p. 495-504, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38214740/>. Acesso em: 13 ago. 2026.

TANG, Ziqi et al. Relationship of OCT-based diabetic retinal neurodegeneration to the development and progression of diabetic retinopathy: a cohort study. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 66, n. 2, art. 32, 2025. Disponível em: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2802575>. Acesso em: 13 ago. 2026.

WEI, Lindan et al. The pathophysiological mechanisms underlying diabetic retinopathy. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 10, art. 963615, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2022.963615/full>. Acesso em: 15 ago. 2026.

¹ Graduanda em Medicina pela Universidade Brasil, Fernandópolis – SP. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

² Graduanda em Medicina pela Univértix, Matipó – MG. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

³ Tecnóloga em Gestão de Recursos Humanos pela Faculdade Cruzeiro do Sul. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

⁴ Enfermeira pela Faculdade de Enfermagem São Vicente de Paula. Rua Pedro Ulisses, 250, Roger, João Pessoa – PB, CEP 58020-280. E-

mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

⁵ Enfermeira, Mestra em Ciências da Saúde – Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa – PB. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

⁶ Pós-graduada em Práticas Integrativas e Complementares em Saúde pela Facuminas. Rua Doutor Fonseca, 140, Centro, Santa Rita – PB, CEP 58300-959. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

⁷ Tecnóloga em Gestão Hospitalar pela Universidade Norte do Paraná, Londrina – PR. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

⁸ Médico Cirurgião Cardiovascular – Hospital Universitário Lauro Wanderley. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

⁹ Pós-graduada em Saúde Coletiva pela Universidade do Vale do Acaraú. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

¹⁰ Médico, formado pela Universidade de Marília (UNIMAR), Marília – SP. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

¹¹ Pós-graduanda em Gerontologia. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

¹² Farmácia – Universidade da Amazônia (UNAMA), Belém – PA. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).