

Fenofibrato para prevenção da progressão de retinopatia diabética: uma revisão sistemática

Fenofibrate for preventing progression of diabetic retinopathy: a systematic review

Rogério Ames Martini^{1*}, Gabriel de Conto Ganzo Fernandez¹

¹ Universidade do Planalto Catarinense, Lages, Santa Catarina, Brasil.

*Autor para correspondência: rogerioames@uniplaclages.edu.br

RESUMO

A retinopatia diabética (RD) é uma complicação microvascular do diabetes mellitus (DM) associada à acentuada apoptose das células capilares da retina, podendo evoluir com perda parcial a total da visão, impactando negativamente a qualidade de vida da pessoa diabética. Os estágios mais avançados da doença frequentemente demandam intervenções de alto custo, como laser retiniano e injeções intravítreas, que nem sempre garantem resultados satisfatórios. Nesse ditame, o presente estudo objetiva revisar sistematicamente o benefício clínico do fenofibrato em pacientes com RD. Os artigos foram selecionados na base de dados PubMed com os descritores: [(fenofibrate) AND (“diabetic retinopathy”)], entre 2010 e maio de 2025, disponíveis plena e gratuitamente e dentro das categorias de estudo: “ensaio clínico”, “meta-análise” e “ensaio clínico randomizado”. Os artigos comprovam o benefício do uso de fenofibrato na diminuição da progressão da RD, destacando-se evidências convergentes ao estudo "Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes" (FIELD), o primeiro estudo que demonstrou associação entre o uso de fenofibrato e a prevenção de tratamento invasivo para RD. Os efeitos benéficos são, principalmente, na RD leve a moderada e indivíduo com haptoglobina (HP) baixa, necessitando de tratamento contínuo para manutenção do seu efeito.

Palavras-chave: fenofibrato; retinopatia diabética.

ABSTRACT

Diabetic retinopathy (DR) is a microvascular complication of diabetes mellitus (DM) associated

with marked apoptosis of retinal capillary cells, which can progress to partial to total vision loss, negatively impacting the quality of life of a person living with diabetes. More advanced stages of the disease often require high-cost interventions, such as retinal laser and intravitreal injections, which do not always guarantee satisfactory results. In this context, the present study aims to systematically review the clinical benefit of fenofibrate in patients with DR. The articles were selected from the PubMed database with the descriptors: [(fenofibrate) AND (“diabetic retinopathy”)], between 2010 and May 2025, fully available and free of charge and within the study categories: “clinical trial”, “meta-analysis” and “randomized clinical trial”. The articles demonstrate the benefit of fenofibrate use in reducing the progression of DR, highlighting evidence converging with the study “Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes” (FIELD), the first study to demonstrate an association between fenofibrate use and prevention of invasive treatment for DR. The beneficial effects are mainly in mild to moderate DR and individuals with low haptoglobin (HP), requiring continuous treatment to maintain its effect.

Keywords: fenofibrate; diabetic retinopathy.

1 INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética (RD) é uma complicação microvascular progressiva do diabetes mellitus (DM) que pode comprometer severamente a visão, sendo a principal causa de perda visual no mundo, cuja incidência continua a crescer (Zayed *et al.*, 2024). A patogênese da RD está associada ao aumento de mediadores inflamatórios pela via da ciclo-oxigenase, à maior geração de radicais livres de oxigênio decorrente dos produtos finais de glicação avançada, além de uma acentuada apoptose das células capilares induzida pelo excesso de glicose intracelular (Srinivasan *et al.*, 2018).

O fator de risco clássico associado à doença é a hiperglicemia, contudo um estudo recente sugeriu que apenas 11% do risco total de RD poderia ser explicado pelos níveis elevados de glicose, implicando outros fatores potenciais, como níveis elevados de colesterol sérico e triglicerídeos (Zhou *et al.*, 2018). O estresse oxidativo também exerce um papel crucial no desenvolvimento da retinopatia diabética (ONG *et al.*, 2025).

A evolução para RD proliferativa pode acarretar complicações graves, como hemorragia vítrea, descolamento da retina e glaucoma neovascular, culminando em perda visual. Já a maculopatia diabética, identificada pela presença de microaneurismas, exsudatos e/ou

hemorragias, pode progredir para edema macular, também representando uma ameaça à visão. Os estágios mais avançados da doença frequentemente demandam intervenções como laser retiniano e injeções intravítreas, procedimentos que exigem alta especialização, envolvem custos elevados, apresentam riscos iatrogênicos e nem sempre garantem resultados satisfatórios (Preiss *et al.*, 2024).

O uso oral do fenofibrato foi aprovado em alguns países, como a Austrália, com o objetivo de desacelerar a progressão da RD em indivíduos com DM (Zhou *et al.*, 2018), explicado por efeitos de preservação da integridade da barreira hemato-retiniana (Accordion, 2016).

O objetivo do presente estudo é verificar as evidências acerca do uso oral do fenofibrato como terapêutica para retardar a progressão da retinopatia diabética e identificar o perfil de indivíduo com RD no qual a utilização desse medicamento apresentaria maior benefício clínico.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, de abordagem qualitativa, em que os artigos foram selecionados na base de dados PubMed. Os descritores em ciências de saúde e operadores utilizados foram: [(fenofibrate) AND (“diabetic retinopathy”)]. Os critérios de inclusão adotados para a busca foram artigos publicados no período de 2010 até maio de 2025, em língua inglesa, plena e gratuitamente disponíveis e dentro das categorias de estudo: “ensaio clínico”, “meta-análise” e “ensaio clínico randomizado”.

3 RESULTADOS

Foi encontrada a totalidade de oito artigos, conforme disponível em: <https://l1nq.com/rtn0l>. Após a leitura na íntegra de todos os artigos, foram excluídos três deles, porque não se enquadravam na temática e não ofereciam evidências acerca do objetivo. Os cinco artigos incluídos na revisão são detalhados no Quadro 1.

Quadro 1 - Estudos selecionados na revisão sistematizada.

Ano	Título	Tipo de estudo	Métodos e principais resultados	Referência
2024	Effect of Fenofibrate on Progression of Diabetic Retinopathy.	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	O grupo “Lowering Events in Non-proliferative retinopathy in Scotland” (LENS) recrutou e observou, durante cerca de 4 anos, 1151 adultos (≥ 18 anos) com taxa de filtração glomerular (TFG) ≥ 40 mL/min/1.73m ² , DM e RD ou maculopatia não referida e identificada através do Programa “Diabetic Eye Screening” (DES). O grupo teste recebeu fenofibrato 145 mg (TFG ≥ 60 mL/min/1.73m ² iniciou um comprimido diariamente e aqueles com TFG 30-59 mL/min/1.73m ² iniciaram um comprimido em dias alternados). O desfecho primário foi composto de desenvolvimento de RD ou maculopatia no DES ou tratamento específico (injeção intra-vítrea, laser retiniano ou vitrectomia). O desfecho primário ocorreu em 131 (22.7%) dos 576 participantes no grupo recebendo fenofibrato e 165 (29.2%) dos 575 no grupo placebo (razão de risco [RR] 0.73; 95% intervalos de confiança [IC] 0.58-0.91; P=0.006). No grupo com fenofibrato, a frequência foi mais baixa para qualquer progressão de RD ou maculopatia e desenvolvimento de edema macular.	Preiss <i>et al.</i> (2024)
2010	Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes.	Ensaio clínico randomizado	O estudo ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) incluiu 10.251 participantes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com hemoglobina glicada $\geq 7.5\%$ e alto risco cardiovascular. Desses, 5.518 tinham dislipidemia e foram distribuídos randomicamente em um grupo que recebeu 160 mg de fenofibrato/dia com sinvastatina e outro grupo que recebeu sinvastatina com placebo. Sendo excluídos pacientes que já apresentavam história de RD proliferativa tratada com laser de fotocoagulação ou vitrectomia, um	ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, 2010.

			subgrupo de 2.856 participantes teve acompanhamento por período de 4 anos, sendo o desfecho primário a progressão de retinopatia diabética (RD) em 3 ou mais graus na Escala de Gravidade do Estudo de Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética (ETDRS) ou necessidade de fotocoagulação a laser ou vitrectomia. O estudo ACCORD Eye consistiu em dois exames oftalmológicos abrangentes e padronizados realizados por um oftalmologista ou optometrista do estudo, junto com fotografias de fundo de sete campos estereoscópicos padrão, ocorrendo no início do estudo (basal) e no quarto ano de acompanhamento. A taxa de progressão da RD foi de 6,5% (52 de 806) no grupo com fenofibrato contra 10,2% (80 de 787) no grupo placebo (RR ajustada, 0,60; IC 95%, 0,42 a 0,87; P = 0,006), concluindo que o tratamento combinado da dislipidemia com sinvastatina e fenofibrato foi capaz de reduzir a progressão da RD.	
2025	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.	Estudo de coorte	Incluiu coorte de 8.047 adultos australianos com DM tipo 2 do estudo FIELD, determinando fenótipo de haptoglobina (HP), e os níveis de HP foram medidos no início do estudo e após seis semanas de tratamento com fenofibrato. Os resultados indicam que, embora o fenótipo e os níveis basais de HP não estejam diretamente relacionados ao risco de retinopatia diabética ameaçadora da visão (STDR), o benefício do fenofibrato na redução do risco de STDR é significativamente maior em pacientes com os níveis basais mais baixos de HP. O benefício foi maior e estatisticamente significativo apenas nos participantes com níveis basais de HP no tercil 1 (ou seja, os níveis mais baixos). A RR para fenofibrato vs. placebo no tercil 1 foi de 0,41 (IC 95%	Ong <i>et al.</i> (2025)

			0,26–0,65) com $P < 0,001$.	
2014	The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study	Revisão de ensaio clínico randomizado	Reanalisa e confirma os principais achados do ensaio clínico randomizado ACCORD. Sendo assim, o tratamento com fenofibrato (em combinação com estatina) retardou significativamente a progressão da RD de 9,8% com placebo para 6,1% com fenofibrato ($P=0,0049$). O controle intensivo da glicemia também retardou a progressão, mas se associou com maior mortalidade, o que interrompeu o estudo do controle glicêmico. No entanto, o controle intensivo da pressão arterial não demonstrou benefício significativo na progressão da RD. No estudo de subgrupo, os efeitos benéficos foram mais evidentes em pacientes com RD leve a moderada avaliados no início do estudo.	Chew <i>et al.</i> (2014)
2016	Persistent Effects of Intensive Glycemic Control on Retinopathy in Type 2 Diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study	Estudo de seguimento	O estudo ACCORDION Eye avaliou 1.310 participantes após 4 anos da interrupção do ACCORD. A progressão da retinopatia diabética ocorreu em 11.8% no grupo fenofibrato versus 10.2% no grupo placebo. Assim, com a descontinuação do fenofibrato ao final do estudo ACCORD, o benefício observado na redução da progressão de RD não persistiu. Isso sugere a diminuição da progressão da RD durante o estudo ACCORD pode ser clinicamente importante e que a manutenção do efeito preventivo exige tratamento contínuo com fenofibrato.	ACCORDION (2016)

Fonte: Os autores (2025)

4 DISCUSSÃO

Grandes estudos como “ACCORD Eye” (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study), “ACCORDION Eye” (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD] Follow-On Study) e o recente “LENS” (Lowering Events in Non-proliferative Retinopathy in Scotland) evidenciam o benefício do fenofibrato na prevenção da progressão da RD. Além disso, esses estudos vão de encontro aos achados do estudo FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), que mostrou redução de necessidade de fotocoagulação a laser em pacientes diabéticos em uso de fenofibrato 200 mg/dia (ACCORDION, 2016).

O efeito preventivo do fenofibrato não se correlacionou com as alterações nos níveis de lipídios séricos no FIELD e ACCORD Eye, sugerindo que a sua ação na RD não se deve primariamente à redução do colesterol ou triglicerídeos, mas sim através de outros mecanismos, como ações anti-apoptóticas, anti-inflamatórias, antioxidantes e antiangiogênicas (ACCORDION, 2016).

Corroboram-se as evidências do subestudo FIELD, que investigou a relação entre o fenótipo e os níveis de haptoglobina (HP) e o benefício do fenofibrato na RD. O efeito positivo do fenofibrato foi maior nos participantes com os níveis basais mais baixos de HP — uma proteína presente no plasma com função antioxidante —, o que pode refletir os pacientes mais suscetíveis ao dano oxidativo retiniano. Isso sugere que o fenofibrato pode exercer um efeito protetor em relação aos danos causados no organismo pelos radicais livres (Ong *et al.*, 2025).

A segurança em relação ao uso do fenofibrato ainda é um fator preocupante, especialmente em diabéticos, posto o maior risco de desenvolvimento de doença renal crônica (DRC) nesse grupo (Preiss *et al.*, 2024).

Destacam-se algumas limitações: no estudo “LENS”, indivíduos com RD sabidamente diagnosticada ou com TFG<40 mL/min/1.73m² foram excluídos; no estudo “ACCORD Eye”, foram excluídos pacientes com RD proliferativa, e não há como concluir o benefício isolado do fenofibrato, visto que o tratamento foi combinado com sinvastatina no grupo de intervenção, embora o benefício seja corroborado pelo estudo de seguimento “ACCORDION Eye”, que implica a necessidade de tratamento contínuo para manutenção do efeito preventivo; a dose de fenofibrato a ser empregada para prevenção de RD, não havendo

ensaio que compare as doses e formas de apresentação utilizadas no estudos disponíveis; e o uso do fenofibrato não é recomendado para faixa pediátrica.

5 CONCLUSÃO

Existem evidências convergentes de que o fenofibrato oral previne a progressão de RD, independentemente de outros fatores, como controle glicêmico, lipídico e/ou pressórico, havendo necessidade de seu uso contínuo. Nesse contexto, os indivíduos que mais se beneficiam têm RD assintomática ou leve a moderada e HP baixa. Por fim, ainda carecem evidências sobre seu uso na RD proliferativa ou grave, posto que essa população foi majoritariamente excluída nos estudos “ACCORD Eye” e “LENS”, assim como na população com DRC, vista a exclusão de indivíduos com TFG<40 mL/min/1.73m² no estudo “LENS”. Deve-se ainda considerar possíveis interações medicamentosas e alimentares, polifarmácia, contraindicações, monitorizações necessárias, efeitos colaterais e ajustes de dose no indivíduo em que se pondera o uso de fenofibrato.

REFERÊNCIAS

ACCORD STUDY GROUP AND ACCORD EYE STUDY GROUP. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 3, p. 233-244, 2010. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC20587587/>. Acesso em: 18 de maio de 2025.

ACTION TO CONTROL CARDIOVASCULAR RISK IN DIABETES FOLLOW-ON (ACCORDION) EYE STUDY GROUP AND THE ACTION TO CONTROL CARDIOVASCULAR RISK IN DIABETES FOLLOW-ON (ACCORDION) STUDY GROUP. Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) follow-on study. **Diabetes Care**, v. 39, n. 7, p. 1089-1100, 2016. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC27289122/>. Acesso em: 18 de maio de 2025.

CHEW, Emily. Y. *et al.* the effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. **Ophthalmology**, v. 121, n. 12, p. 2443-2451, 2014. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161-6420\(14\)00623-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161-6420(14)00623-X). Acesso em: 18 de maio de 2025.

ONG, Kwok Leung *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. 222, p. 112080, 2025. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-8227\(25\)00094-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-8227(25)00094-4). Acesso em: 18 de maio de 2025.

PREISS, David *et al.* Effect of fenofibrate on progression of diabetic retinopathy. **NEJM evidence**, 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/pmid/38905569/>. Acesso em: 18 de maio de 2025.

SRINIVASAN, Srilakshmi *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://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/pmid/29283132/>. Acesso em: 18 de maio de 2025.

ZAYED, Mohammed 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://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/pmid/38300578/>. Acesso em: 18 de maio de 2025.

ZHOU, Yue *et al.* Relationship between dyslipidemia and diabetic retinopathy. **Medicine**, v. 97, n. 36, p. e12283, 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/pmid/30200172/>. Acesso em: 18 de maio de 2025.