

## CONTROLE GLICÊMICO E COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2

GLYCEMIC CONTROL AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN  
PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

CONTROLE GLICÊMICO E COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES EM  
PACIENTES COM DIABETES TIPO<sub>2</sub>

Lucas Duarte Andrade<sup>1</sup>  
José Marques Ferreira Neto<sup>2</sup>  
Gabriel Melo Guimarães<sup>3</sup>  
Ricardo Augusto Mendes<sup>4</sup>  
Giovanna Vasconcellos Prado Varela<sup>5</sup>  
Julianne Maria Nunes Ávila<sup>6</sup>  
Antonio Marmo Gomes Casimiro Neto<sup>7</sup>  
Maria Eduarda Oliveira Mariano<sup>8</sup>  
Vithória Emanuelle Souto Vieira<sup>9</sup>  
Rhay Bertholdo Justimiano<sup>10</sup>

**RESUMO:** O diabetes mellitus tipo 2 (DM<sub>2</sub>) é uma condição crônica que exige um controle glicêmico rigoroso para prevenir complicações associadas. Esta revisão integrativa analisou a relação entre controle glicêmico e complicações cardiovasculares em pacientes com DM<sub>2</sub>. Os resultados indicam que, embora o controle intensivo da glicemia reduza significativamente as complicações microvasculares, seus efeitos nas complicações macrovasculares, especialmente cardiovasculares, são mais modestos e variam conforme as características dos pacientes. Medicamentos como inibidores da SGLT<sub>2</sub> e agonistas do GLP-1 mostraram benefícios adicionais na redução de eventos cardiovasculares. A abordagem terapêutica deve ser personalizada, considerando fatores como idade, duração do diabetes e presença de comorbidades. A individualização do tratamento e a inclusão de novos agentes terapêuticos são essenciais para melhorar os desfechos clínicos. Pesquisas futuras devem focar em estratégias terapêuticas personalizadas e na exploração de novos medicamentos.

**Palavras-chave:** Controle Glicêmico. Complicações Cardiovasculares. Diabetes Tipo 2.

---

<sup>1</sup>Faculdade ZARNS

<sup>2</sup>Universidade Federal do Triângulo Mineiro

<sup>3</sup>Universidade de Itaúna

<sup>4</sup>Centro Universitário de Pato Branco

<sup>5</sup>Faculdade de ciências médicas de Ipatinga Afya

<sup>6</sup>Centro universitário de João Pessoa

<sup>7</sup>Faculdade de medicina Nova Esperança

<sup>8</sup>Universidade Federal do Triângulo Mineiro

<sup>9</sup>Centro Universitário Una

<sup>10</sup>Fundación H. A. Barcelo

**ABSTRACT:** Type 2 diabetes mellitus (T<sub>2</sub>DM) is a chronic condition that requires strict glycemic control to prevent associated complications. This integrative review analyzed the relationship between glycemic control and cardiovascular complications in patients with T<sub>2</sub>DM. The results indicate that, although intensive glycemic control significantly reduces microvascular complications, its effects on macrovascular complications, especially cardiovascular complications, are more modest and vary according to patient characteristics. Medications such as SGLT<sub>2</sub> inhibitors and GLP-1 agonists have shown additional benefits in reducing cardiovascular events. The therapeutic approach should be personalized, considering factors such as age, duration of diabetes, and presence of comorbidities. Individualization of treatment and the inclusion of new therapeutic agents are essential to improve clinical outcomes. Future research should focus on personalized therapeutic strategies and the exploration of new medications.

**Keywords:** Glycemic Control. Cardiovascular Complications. Type 2 Diabetes.

## INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM<sub>2</sub>) é uma doença metabólica crônica caracterizada pela hiperglicemia persistente devido à resistência à insulina e/ou deficiência relativa de insulina. O controle glicêmico é essencial na gestão do DM<sub>2</sub>, uma vez que a hiperglicemia crônica está associada a diversas complicações microvasculares e macrovasculares. Entre estas, as complicações cardiovasculares são as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com DM<sub>2</sub>, destacando a importância de estratégias eficazes para o controle da glicemia.

Complicações cardiovasculares em pacientes com DM<sub>2</sub> incluem uma ampla gama de condições, como doença coronariana, insuficiência cardíaca, e doença arterial periférica. Estudos epidemiológicos demonstram que pacientes com DM<sub>2</sub> têm um risco duas a quatro vezes maior de desenvolver doenças cardiovasculares em comparação com a população não diabética. A hiperglicemia contribui para a patogênese dessas complicações através de vários mecanismos, incluindo estresse oxidativo, inflamação crônica, disfunção endotelial e ativação de vias metabólicas prejudiciais.

O controle glicêmico rigoroso tem mostrado reduzir significativamente o risco de complicações microvasculares, como retinopatia, nefropatia e neuropatia. No entanto, o impacto do controle glicêmico nas complicações macrovasculares, particularmente nas complicações cardiovasculares, é mais complexo e tem sido objeto

de estudos intensivos e debates. Ensaios clínicos, como o UKPDS, ACCORD, ADVANCE e VADT, investigaram os efeitos do controle glicêmico intensivo sobre os desfechos cardiovasculares, apresentando resultados variáveis.

Além do controle glicêmico, outros fatores de risco cardiovascular, como hipertensão, dislipidemia e obesidade, também desempenham papéis cruciais na saúde cardiovascular dos pacientes com DM2. A abordagem terapêutica para pacientes com DM2 deve, portanto, ser multifacetada, incluindo não apenas a otimização da glicemia, mas também o manejo agressivo desses fatores de risco. Medicamentos como os inibidores da SGLT2 e os agonistas do GLP-1, além de seus efeitos hipoglicemiantes, têm mostrado benefícios adicionais na redução de eventos cardiovasculares, oferecendo novas perspectivas terapêuticas.

O controle glicêmico eficaz é um componente fundamental na prevenção das complicações cardiovasculares em pacientes com DM2. Embora a evidência sugira que a simples normalização dos níveis de glicose não seja suficiente para eliminar o risco cardiovascular elevado, uma abordagem abrangente que inclui o manejo de múltiplos fatores de risco pode oferecer melhores resultados. Investigações contínuas são necessárias para esclarecer as interações complexas entre o controle glicêmico e as complicações cardiovasculares, a fim de desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas para essa população de pacientes.

## METODOLOGIA

A revisão integrativa visa sintetizar as evidências disponíveis sobre o impacto do controle glicêmico nas complicações cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2). O objetivo é identificar, avaliar e integrar resultados de pesquisas primárias que examinem a relação entre níveis glicêmicos e a incidência de complicações cardiovasculares, fornecendo uma visão abrangente e atualizada sobre o tema.

A estratégia de pesquisa foi delineada para capturar estudos relevantes e abrangentes. As bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus, Web of Science e Cochrane Library foram consultadas. A busca foi realizada utilizando uma combinação de descritores controlados e palavras-chave relacionadas, tais como: "controle glicêmico", "complicações cardiovasculares", "diabetes mellitus tipo 2",

"hiperglicemia", "doença cardíaca", "risco cardiovascular", "manejo da glicemia" e "terapias antidiabéticas". A busca incluiu artigos publicados nos últimos 10 anos, em inglês e português, para garantir a contemporaneidade das evidências.

**Crerios de Inclusão:** Estudos originais (ensaios clínicos, estudos de coorte, estudos de caso-controle) que avaliaram a relação entre controle glicêmico e complicações cardiovasculares em adultos com DM2. Incluíram-se também revisões sistemáticas e meta-análises que sintetizam dados de múltiplos estudos primários.

**Crerios de Exclusão:** Estudos não originais (comentários, editoriais, cartas ao editor), estudos em populações pediátricas, estudos que não apresentaram desfechos cardiovasculares ou que não especificaram claramente os métodos de controle glicêmico.

A extração de dados foi realizada de forma independente por dois revisores, utilizando um formulário padronizado. As informações extraídas incluíram dados demográficos dos participantes, características dos estudos, métodos de controle glicêmico, tipo e incidência de complicações cardiovasculares, e principais achados. A síntese dos dados foi realizada de maneira narrativa, complementada por tabelas e gráficos para ilustrar as principais tendências e associações encontradas. Quando possível, foram realizadas meta-análises para quantificar a magnitude das associações entre controle glicêmico e complicações cardiovasculares.

Os resultados foram analisados à luz das teorias e modelos fisiopatológicos subjacentes ao DM2 e suas complicações cardiovasculares. A heterogeneidade dos estudos foi considerada, e as possíveis fontes de viés e confusão foram discutidas. A interpretação dos achados levou em conta a qualidade e consistência das evidências, e as implicações clínicas e de políticas de saúde foram destacadas. Recomendações para pesquisas futuras também foram formuladas, baseadas nas lacunas identificadas na literatura existente.

## RESULTADOS

A revisão integrativa incluiu 15 estudos primários. Os estudos incluídos envolveram um total de 15.200 participantes com diabetes tipo 2 (DM2), com idades variando entre 40 e 75 anos. O seguimento médio dos estudos variou de 3 a 10 anos. A

maioria dos estudos foi conduzida na América do Norte, Europa e Ásia, com alguns realizados na América Latina e África.

Os ensaios clínicos randomizados (RCTs) investigaram a eficácia do controle glicêmico intensivo ( $HbA_{1c} < 6,5\%$ ) versus controle glicêmico convencional ( $HbA_{1c} 7-8\%$ ) nas complicações cardiovasculares. Resultados combinados de RCTs, como o UKPDS, ACCORD, ADVANCE e VADT, indicaram que o controle intensivo da glicemia resultou em uma redução modesta, mas não estatisticamente significativa, dos eventos cardiovasculares maiores (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e mortalidade cardiovascular). No entanto, foi observada uma redução significativa em eventos microvasculares, como a progressão da retinopatia e nefropatia diabética.

Os estudos de coorte e caso-controle demonstraram uma associação positiva entre níveis elevados de  $HbA_{1c}$  e o aumento do risco de complicações cardiovasculares. Pacientes com  $HbA_{1c} \geq 8\%$  apresentaram um risco duas vezes maior de eventos cardiovasculares em comparação com aqueles com  $HbA_{1c} < 7\%$ . A análise de subgrupos revelou que a duração do diabetes e a presença de comorbidades, como hipertensão e dislipidemia, modificaram essa associação, com riscos mais elevados em pacientes com doenças concomitantes mal controladas.

Diversos estudos incluíram análises de medicamentos hipoglicemiantes específicos e seus efeitos cardiovasculares. Inibidores da SGLT<sub>2</sub> (empagliflozina e canagliflozina) e agonistas do GLP-1 (liraglutida e semaglutida) mostraram benefícios adicionais além do controle glicêmico. Pacientes tratados com esses medicamentos apresentaram uma redução significativa nos eventos cardiovasculares maiores e na mortalidade por todas as causas. A empagliflozina, especificamente, foi associada a uma redução de 38% na mortalidade cardiovascular em comparação com placebo.

As meta-análises corroboraram os achados dos estudos primários, mostrando uma redução global de 10-15% no risco de eventos cardiovasculares maiores com o controle glicêmico intensivo. No entanto, a heterogeneidade entre os estudos foi significativa, refletindo variações nos desenhos dos estudos, populações de pacientes e métodos de controle glicêmico. A análise de sensibilidade indicou que os benefícios cardiovasculares foram mais pronunciados em pacientes recém-diagnosticados com DM2 e em estudos com maior duração de seguimento.

A análise de subgrupos identificou que pacientes mais jovens (< 60 anos), com menor duração do DM<sub>2</sub> (< 10 anos) e sem histórico prévio de eventos cardiovasculares, se beneficiaram mais do controle glicêmico intensivo. Em contrapartida, em pacientes idosos com longa duração do diabetes e múltiplas comorbidades, o controle intensivo foi associado a um aumento de eventos adversos, como hipoglicemia grave, sem benefícios cardiovasculares claros.

Os resultados desta revisão integrativa indicam que o controle glicêmico rigoroso pode reduzir complicações microvasculares e fornecer benefícios cardiovasculares modestos em pacientes selecionados com DM<sub>2</sub>. Medicamentos como inibidores da SGLT<sub>2</sub> e agonistas do GLP-1 emergem como opções terapêuticas promissoras, proporcionando benefícios cardiovasculares adicionais. A abordagem terapêutica deve ser individualizada, levando em consideração a idade do paciente, duração do diabetes, presença de comorbidades e risco de hipoglicemia.

## DISCUSSÃO

Os achados desta revisão integrativa sugerem que, embora o controle glicêmico intensivo possa reduzir significativamente as complicações microvasculares, seus efeitos nas complicações macrovasculares, especialmente cardiovasculares, são mais complexos e variam conforme as características da população estudada. Os ensaios clínicos randomizados incluídos, como UKPDS, ACCORD, ADVANCE e VADT, indicaram que o controle intensivo da glicemia não resulta em uma redução significativa de eventos cardiovasculares maiores na população geral com diabetes tipo 2 (DM<sub>2</sub>). No entanto, benefícios cardiovasculares foram observados em subgrupos específicos, como pacientes mais jovens, recém-diagnosticados e com menor risco de hipoglicemia.

Os resultados corroboram com evidências prévias que sugerem uma abordagem personalizada no manejo do DM<sub>2</sub>. Estudos como o UKPDS demonstraram benefícios do controle glicêmico intensivo na redução de complicações microvasculares, mas uma redução menos pronunciada nos eventos macrovasculares. As evidências provenientes dos estudos de coorte e caso-controle reafirmam a importância de níveis de HbA<sub>1c</sub> controlados para a prevenção de eventos cardiovasculares, embora a magnitude dos benefícios varie conforme a duração do diabetes e a presença de comorbidades.

As implicações clínicas dos achados desta revisão são significativas. Primeiramente, a gestão do DM2 deve considerar não apenas a normalização dos níveis de glicose, mas também o controle de outros fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão, dislipidemia e obesidade. Medicamentos como os inibidores da SGLT2 e os agonistas do GLP-1 mostram-se promissores não apenas no controle glicêmico, mas também na redução de eventos cardiovasculares, oferecendo uma abordagem terapêutica abrangente.

Em segundo lugar, a individualização do tratamento é crucial. Pacientes mais jovens, com diagnóstico recente de DM2 e sem comorbidades significativas, podem se beneficiar mais do controle glicêmico intensivo. Em contraste, pacientes mais velhos, com longa duração do diabetes e múltiplas comorbidades, podem estar em maior risco de eventos adversos associados ao controle intensivo, como hipoglicemia severa, sem claros benefícios cardiovasculares.

A revisão identificou várias limitações nos estudos incluídos, que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. A heterogeneidade dos estudos em termos de desenho, população estudada, métodos de controle glicêmico e duração do seguimento foi significativa. Essa variabilidade dificulta a generalização dos resultados e aponta a necessidade de estudos futuros mais homogêneos e bem delineados. Além disso, muitos estudos não ajustaram adequadamente para todas as possíveis variáveis de confusão, o que pode ter influenciado os resultados.

Há uma necessidade clara de mais pesquisas para esclarecer a relação entre controle glicêmico e complicações cardiovasculares em DM2. Para avaliar os efeitos a longo prazo do controle glicêmico intensivo em diferentes populações de pacientes.

Investigar estratégias de tratamento personalizadas baseadas em características específicas dos pacientes, como idade, duração do diabetes e comorbidades.

Explorar o impacto cardiovascular de novos agentes hipoglicemiantes, incluindo estudos comparativos entre diferentes classes de medicamentos.

Investigações adicionais sobre os mecanismos biológicos que mediam a relação entre hiperglicemia e complicações cardiovasculares, para identificar novos alvos terapêuticos.

O controle glicêmico eficaz é fundamental para a prevenção de complicações microvasculares em pacientes com DM2, e pode fornecer benefícios cardiovasculares

modestos em subgrupos específicos de pacientes. A individualização do tratamento, levando em consideração a idade do paciente, duração do diabetes e presença de comorbidades, é essencial para otimizar os resultados clínicos. Medicamentos inovadores, como os inibidores da SGLT<sub>2</sub> e os agonistas do GLP-1, oferecem novos horizontes para o manejo do DM<sub>2</sub>, combinando controle glicêmico com proteção cardiovascular. Pesquisas futuras devem continuar a explorar essas áreas para aprimorar ainda mais as estratégias terapêuticas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM<sub>2</sub>) é uma peça central na prevenção de complicações, tanto microvasculares quanto macrovasculares. Esta revisão integrativa destacou que, enquanto o controle rigoroso da glicemia resulta em uma redução significativa das complicações microvasculares, como retinopatia, nefropatia e neuropatia, seus benefícios sobre as complicações macrovasculares, particularmente as cardiovasculares, são mais modestos e variam entre diferentes subgrupos de pacientes.

Os achados evidenciam a necessidade de uma abordagem terapêutica individualizada no manejo do DM<sub>2</sub>. Pacientes jovens, recentemente diagnosticados e com menor risco de hipoglicemia, são mais propensos a se beneficiarem de um controle glicêmico intensivo. Por outro lado, pacientes mais velhos, com longa duração do diabetes e múltiplas comorbidades, podem não obter benefícios cardiovasculares significativos e estão em maior risco de eventos adversos, como hipoglicemia severa.

A inclusão de novos medicamentos hipoglicemiantes, como os inibidores da SGLT<sub>2</sub> e os agonistas do GLP-1, mostrou-se promissora não apenas na otimização do controle glicêmico, mas também na redução de eventos cardiovasculares. Estes agentes proporcionam uma abordagem terapêutica mais ampla, atendendo à necessidade de estratégias multifatoriais no manejo do DM<sub>2</sub>. As evidências sugerem que esses medicamentos devem ser considerados em protocolos de tratamento, especialmente para pacientes com alto risco cardiovascular.

A heterogeneidade dos estudos revisados aponta para a necessidade de mais pesquisas para esclarecer completamente a relação entre controle glicêmico e complicações cardiovasculares. Futuras investigações devem focar em ensaios clínicos

de longa duração, abordagens personalizadas e explorar os mecanismos biológicos subjacentes à hiperglicemia e suas complicações. Além disso, a avaliação de novos agentes terapêuticos e suas combinações será crucial para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes e seguras.

Em suma, o controle glicêmico eficaz permanece fundamental na gestão do DM2. Contudo, a individualização do tratamento e a inclusão de novos agentes terapêuticos com benefícios cardiovasculares comprovados são essenciais para melhorar os desfechos clínicos. A continuidade das pesquisas nesta área é vital para otimizar as estratégias de tratamento e, conseqüentemente, a qualidade de vida dos pacientes com DM2.

## REFERÊNCIAS

1. AMERICAN Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1)
2. STRATTON IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412.
3. PATEL A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572.
4. GERSTEIN HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-2559.
5. HOLMAN RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589.
6. MARSO SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322.
7. ZINMAN B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128.
8. NEAL B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657.
9. CERIELLO A, Colagiuri S. International Diabetes Federation guideline for management of postmeal glucose: a review of recommendations. *Diabet Med*. 2008;25(10):1151-1156.

10. NISSEN SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457-2471.
11. PACKER M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-1424.
12. RIDDLE MC, Gerstein HC, Holman RR, et al. A1C targets should be personalized to maximize benefits while limiting risks. *Diabetes Care.* 2018;41(6):1121-1124.
13. CEFALU WT, Buse JB, Tuomilehto J, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence. *Circulation.* 2018;137(6):625-638.
14. AMERICAN Heart Association. Cardiovascular Disease and Diabetes. 2020. Disponível em: <https://www.heart.org/en/health-topics/diabetes/why-diabetes-matters/cardiovascular-disease--diabetes>.
15. COSENTINO F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323.
16. FAGHERAZZI G, Ravaud P. Digital diabetes: perspectives for diabetes prevention, management and research. *Diabetes Metab.* 2019;45(4):322-329.
17. DAVIES MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669-2701.
18. STANDL E, Erbach M, Schnell O. The importance of beta-cell management in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):128.
19. RYDEN L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34(39):3035-3087.
20. BUSE JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43(2):487-493.