

## O CONTROLE GLICÊMICO COMO MEDIDA PARA EVITAR O DESENVOLVIMENTO DE RETINOPATIA DIABÉTICA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

GLYCEMIC CONTROL AS A MEASURE TO PREVENT THE DEVELOPMENT OF DIABETIC RETINOPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: A LITERATURE REVIEW

CONTROL GLUCÉMICO COMO MEDIDA PARA PREVENIR EL DESARROLLO DE RETINOPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Gabriel Francisco Donadel Machiavelli<sup>1</sup>  
Patrícia Barth Radaelli<sup>2</sup>  
Marcelo Nonaka Frade<sup>3</sup>

**RESUMO:** A retinopatia diabética (RD) é uma das complicações microvasculares mais frequentes e graves do diabetes mellitus (DM), sendo a principal causa de cegueira evitável entre adultos. Este estudo teve como objetivo analisar o impacto do controle glicêmico intensivo na incidência e progressão da RD por meio de uma revisão integrativa da literatura. A busca foi conduzida nas bases PubMed, Scopus, Cochrane Library e BMC, incluindo ensaios clínicos, coortes e meta-análises publicadas entre 1990 e 2025. Quinze estudos atenderam aos critérios de inclusão. Os resultados mostraram que reduções sustentadas na hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>) estão associadas à diminuição significativa do risco de desenvolvimento e agravamento da retinopatia. O DCCT e o UKPDS 35 demonstraram reduções de até 76% e 37% nas complicações microvasculares, respectivamente. Além da glicemia, fatores como hipertensão, dislipidemia e tempo de duração do diabetes também influenciam a evolução da doença. Concluiu-se que o controle glicêmico intensivo é a estratégia mais eficaz para prevenir e retardar a progressão da retinopatia diabética, embora o manejo ideal deva ser multifatorial, integrando controle metabólico, acompanhamento oftalmológico e educação em saúde.

6140

**Palavras-chave:** Retinopatia diabética. Controle glicêmico. hemoglobina glicada. Complicações microvasculares. Revisão integrativa.

**ABSTRACT:** Diabetic retinopathy (DR) is one of the most common and severe microvascular complications of diabetes mellitus (DM) and the leading cause of preventable blindness among adults. This study aimed to analyze the impact of intensive glycemic control on the incidence and progression of DR through an integrative literature review. Searches were conducted in PubMed, Scopus, Cochrane Library, and BMC databases, including clinical trials, cohort studies, and meta-analyses published between 1990 and 2025. Fifteen studies met the inclusion criteria. The results revealed that sustained reductions in glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) are significantly associated with lower risk of developing and worsening DR. The DCCT and UKPDS 35 studies reported reductions of up to 76 % and 37 % in microvascular complications, respectively. Besides hyperglycemia, hypertension, dyslipidemia, and diabetes duration also influence DR progression. It is concluded that intensive glycemic control remains the most effective strategy to prevent and slow the progression of diabetic retinopathy, although an integrated and multifactorial management approach—including metabolic control, ophthalmologic monitoring, and patient education—is essential.

**Keywords:** Diabetic retinopathy. Glycemic control. Glycosylated hemoglobin. Microvascular complications; integrative review.

<sup>1</sup>Orientando, Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Assis Gurgacz.

<sup>2</sup>Docente Orientadora, Doutorado em Letras pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Unioeste.

<sup>3</sup>Professor Co-Orientador, Médico formado pela Universidade do Oeste Paulista e Especialista em Radioterapia e Oncologia pela Universidade Federal de São Paulo.

**RESUMEN:** La retinopatía diabética (RD) es una de las complicaciones microvasculares más frecuentes y graves de la diabetes mellitus (DM) y constituye la principal causa de ceguera evitable en adultos. El objetivo de este estudio fue analizar el impacto del control glucémico intensivo en la incidencia y progresión de la RD mediante una revisión integradora de la literatura. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, Scopus, Cochrane Library y BMC, incluyendo ensayos clínicos, estudios de cohorte y metaanálisis publicados entre 1990 y 2025. Quince estudios cumplieron los criterios de inclusión. Los resultados demostraron que las reducciones sostenidas de la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) se asocian significativamente con una menor incidencia y progresión de la retinopatía. Los estudios DCCT y UKPDS 35 mostraron reducciones de hasta el 76 % y el 37 % en las complicaciones microvasculares, respectivamente. Además del control glucémico, la hipertensión, la dislipidemia y la duración de la diabetes también influyen en la evolución de la enfermedad. Se concluye que el control glucémico intensivo es la estrategia más eficaz para prevenir y retrasar la progresión de la retinopatía diabética, aunque el manejo ideal debe ser multifactorial e incluir control metabólico, seguimiento oftalmológico y educación sanitaria.

**Palabras clave:** Retinopatía diabética. Control glucémico. Hemoglobina glucosilada. Complicaciones microvasculares. Revisión integradora.

## INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética (RD) é uma das complicações microvasculares mais graves do diabetes mellitus (DM) e a principal causa de cegueira evitável em adultos (YAU et al., 2012; ANTHONY et al., 2020). Cerca de um terço das pessoas com diabetes apresenta algum grau de retinopatia, e aproximadamente 10% desenvolvem formas ameaçadoras à visão, como edema macular diabético ou retinopatia proliferativa (YAU et al., 2012).

6141

O desenvolvimento da RD está diretamente associado à hiperglicemia crônica, que provoca alterações estruturais e funcionais na retina: espessamento da membrana basal, perda de pericitos e aumento da permeabilidade vascular (BROWNLEE, 2001). Esses processos levam à isquemia e neovascularização, características centrais da doença (ANTHONY et al., 2020).

O controle glicêmico rigoroso é o principal fator modificável na prevenção e progressão da RD (DCCT RESEARCH GROUP, 1993; STRATTON et al., 2000). Estudos como o Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 35) demonstraram que reduções sustentadas da hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>) reduzem significativamente o risco de complicações microvasculares. (STRATTON et al., 2000).

Pesquisas recentes, como o ACCORD Eye Study (CHEW et al., 2010), o ACCORDION Eye Study (CHEW et al., 2016), o Kumamoto Study (OHKUBO et al., 1995) e o FIELD Study (KEECH et al., 2007), reforçam que o controle intensivo da glicemia, associado ao manejo lipídico, tem efeito protetor duradouro sobre a retina.

A relevância da RD decorre de seu impacto clínico e social: além de comprometer a visão, aumenta a dependência funcional, reduz a produtividade e eleva custos com cuidados oftalmológicos (DILorenzo; CHEW, 2021). Assim, compreender os fatores que influenciam sua evolução e o papel do controle glicêmico é essencial para reduzir a carga global da doença.

Este estudo tem como objetivo analisar criticamente as evidências científicas sobre o impacto do controle glicêmico intensivo na incidência e progressão da RD, por meio de uma revisão integrativa da literatura abrangendo ensaios clínicos, coortes e meta-análises recentes.

## METODOLOGIA

O presente estudo constitui uma revisão integrativa da literatura, método que reúne, avalia e sintetiza criticamente resultados de pesquisas relevantes sobre um tema de forma sistemática e abrangente (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010). Essa abordagem integra evidências de diferentes delineamentos metodológicos, oferecendo uma visão global do estado atual do conhecimento científico (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

A revisão seguiu as etapas propostas por Mendes, Silveira e Galvão (2008): definição do tema e da questão norteadora; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; escolha das fontes de informação e estratégia de busca; seleção e extração dos dados; e análise crítica e síntese dos resultados.

Foram incluídos artigos publicados entre 1993 e 2025 que abordaram a relação entre controle glicêmico – mensurado por hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>) – e a prevenção ou progressão da retinopatia diabética. As buscas foram realizadas nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO e LILACS, utilizando os descritores: Diabetes Mellitus, Glycemic Control, HbA<sub>1c</sub>, Diabetic Retinopathy, Prevention e Progression.

Após triagem e leitura integral, 15 estudos com alto nível de evidência foram selecionados, incluindo ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises. A qualidade metodológica foi avaliada segundo as diretrizes Cochrane e AMSTAR 2 (HIGGINS et al., 2022; SHEA et al., 2017).

Os dados foram analisados de forma descritiva e comparativa, correlacionando níveis de hemoglobina glicada com a incidência e progressão da retinopatia diabética, permitindo uma síntese narrativa dos principais achados e tendências da literatura.

## FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crônica caracterizada por hiperglicemia persistente, decorrente da deficiência de insulina ou da resistência dos tecidos à sua ação (BROWNLEE, 2001; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2024). Ele provoca alterações bioquímicas que afetam o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, levando a danos progressivos à microcirculação e predispondo ao desenvolvimento de complicações microvasculares, entre elas, a retinopatia diabética (RD) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999; SARWAR et al., 2010).

A RD é a principal causa de cegueira evitável em adultos e resulta de alterações estruturais e funcionais na microvasculatura retiniana pela exposição prolongada à hiperglicemia (CHEW et al., 2010; YAU et al., 2012). Entre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos estão: acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs), aumento do estresse oxidativo e disfunção endotelial, que culminam em hipóxia, aumento da permeabilidade capilar e neovascularização anormal (BROWNLEE, 2001; ANTHONY et al., 2020). Clinicamente, a RD pode ser classificada em não proliferativa, caracterizada por microaneurismas e hemorragias puntiformes, e proliferativa, marcada pela formação de vasos frágeis com risco de hemorragia vítrea e descolamento de retina (DILorenzo; CHEW, 2021).

6143

O papel do controle glicêmico na prevenção e no retardo da RD foi amplamente comprovado. O Diabetes Control and Complications Trial (DCCT RESEARCH GROUP, 1993) demonstrou que o tratamento intensivo reduziu o risco de desenvolvimento de retinopatia em pacientes com DM 1. De modo semelhante, o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 35) observou uma redução nas complicações microvasculares relacionadas à diminuição da HbA<sub>1c</sub> (STRATTON et al., 2000). Estudos posteriores, como o ACCORD Eye Study e o ACCORDION Eye Study, confirmaram o benefício do controle intensivo e introduziram o conceito de “memória metabólica”, pelo qual o bom controle glicêmico inicial mantém efeito protetor mesmo após o término da intervenção (CHEW et al., 2010; CHEW et al., 2016).

Em síntese, a literatura científica é consistente ao demonstrar que o controle glicêmico intensivo constitui a medida mais eficaz para reduzir a incidência e a progressão da retinopatia diabética, preservando a função visual e melhorando o prognóstico dos pacientes com diabetes.

## RESULTADOS

A análise dos quinze estudos incluídos nesta revisão demonstrou que o controle glicêmico intensivo está associado à redução das complicações microvasculares e macrovasculares em pacientes com diabetes mellitus. No *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS 35), observou-se que cada redução de 1% na hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>) representa uma diminuição de 37% no risco de complicações microvasculares e de 14% em eventos cardiovasculares, sem limiar de benefício mínimo identificável (STRATTON et al., 2000), comprovando a importância de metas glicêmicas rigorosas desde os estágios iniciais da doença.

**Tabela 1:** Efeito da redução de 1% na HbA<sub>1c</sub> sobre o risco de complicações (UKPDS 35)

Tipo de Complicação	Redução do risco relativo (%)	Intervalo de confiança (95%)
Complicações microvasculares	37%	33-41%
Infarto Agudo do Miocárdio	14%	8-21%
Acidente Vascular Cerebral	12%	3-19%

**Fonte:** STRATTON et al. (2000)

6144

Em uma metanálise abrangente, Li et al. (2022) confirmaram que o controle intensivo da glicemia reduz o risco de complicações microvasculares em pacientes com diabetes tipo 2, com benefícios expressivos sobre a retinopatia. Resultados semelhantes foram relatados pelos *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT RESEARCH GROUP, 1993), no qual o tratamento intensivo reduziu em 76% o risco de retinopatia diabética em indivíduos com diabetes tipo 1, reforçando o impacto positivo da redução sustentada de HbA<sub>1c</sub>.

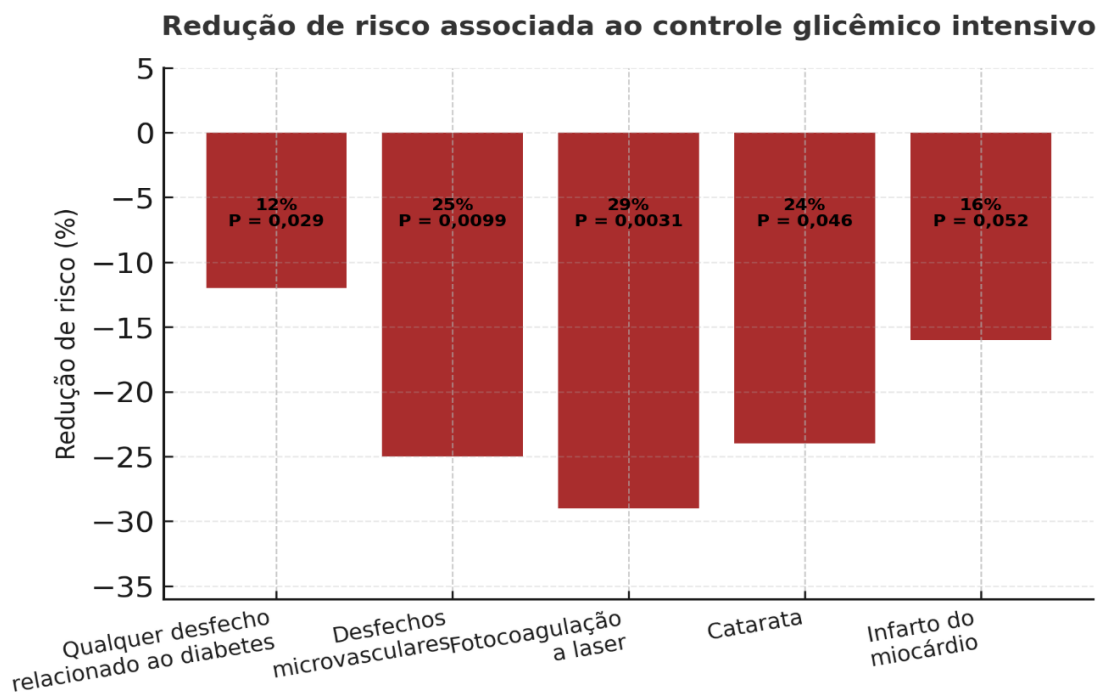
**Tabela 2:** Comparação entre o tratamento intensivo e convencional em desfechos microvasculares

Estudo	População	Tipo de Diabetes	Redução de risco microvascular (%)	Seguimento (anos)
DCCT (1993)	1441	Tipo 1	76	6,5
Kumamoto (OHKUBO et al., 1995)	110	Tipo 2	54	6
ADVANCE (PATEL et al., 2008)	11140	Tipo 2	21	5
Li et al. (2022, metanálise)	~28000	Tipo 2	24	--

**Fonte:** DCCT RESEARCH GROUP (1993); OHKUBO et al. (1995); PATEL et al. (2008); LI et al. (2022)

Estudos observacionais e ensaios clínicos posteriores, como o *ACCORD Eye Study* (CHEW et al., 2010) e o *ACCORDION Eye Study* (CHEW et al., 2016), mostraram que o controle intensivo da glicemia e dos lipídeos reduz a progressão da retinopatia diabética em longo prazo. Da mesma forma, o *FIELD Study* (KEECH et al., 2007) apontou que o uso de fenofibrato foi capaz de diminuir a necessidade de fotocoagulação e retardar o avanço da doença retiniana, evidenciando benefícios microvasculares adicionais além do controle glicêmico.

**Figura 1:** Progressão da retinopatia diabética segundo o controle glicêmico (*ACCORD Eye Study*, 2010)



**Legenda:** A taxa de progressão da retinopatia em quatro anos foi 33% menor no grupo de controle intensivo da glicemia (CHEW et al., 2010).

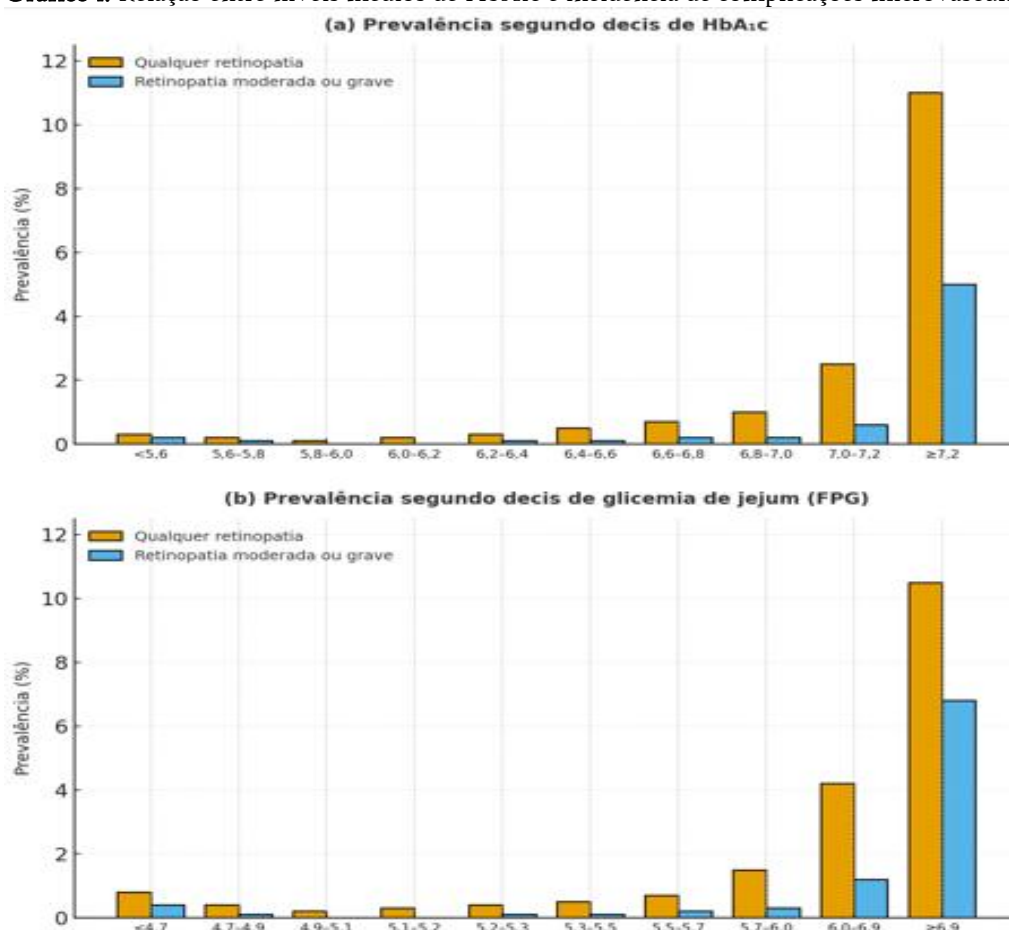
De acordo com a análise global conduzida por Yau et al. (2010), a prevalência mundial de retinopatia diabética (RD) em pessoas com diabetes é de 34.6%, sendo 10.2% referente às formas ameaçadoras à visão (*vision-threatening diabetic retinopathy – VTDR*). Esses dados, obtidos em estudo com 22.896 indivíduos provenientes de 35 estudos, reforçam o impacto epidemiológico da doença e a necessidade de rastreamento sistemático.

Além disso, Ohkubo et al. (1995), no estudo *Kumamoto*, demonstram que o tratamento intensivo com insulina reduziu a progressão da retinopatia em 54% em pacientes japoneses com DM2, corroborando a importância de estratégias precoces e sustentadas de controle glicêmico. Em paralelo, Patel et al. (2008), confirmaram a associação entre controle glicêmico rigoroso e redução de eventos microvasculares.

Em estudo de coorte prospectivo, Huang et al. (2025) observaram um melhor controle glicêmico levou a incidência menor de retinopatia em um acompanhamento anual, reforçando o benefício contínuo da glicemia estável. Brownlee (2001) explica, em nível celular e bioquímico, que o excesso crônico de glicose leva à geração de espécies reativas de oxigênio e à ativação de vias inflamatórias, mecanismos que sustentam o dano microvascular observado em diversos tecidos.

Metanálises e revisões sistemáticas (FULLERTON et al., 2014; LI et al., 2022; SARWAR et al., 2010) convergem na constatação de que a redução sustentada da HbA<sub>1c</sub> está associada a menores taxas de complicações microvasculares. O estudo de Stratton et al. (2000) e os resultados de Chew et al. (2016) reforçam essa diferença, sugerindo impacto imediato e significativo sobre a microcirculação.

**Gráfico 1:** Relação entre níveis médios de HbA<sub>1c</sub> e incidência de complicações microvasculares (UKPDS 35)



**Legenda:** A incidência de complicações microvasculares cresce exponencialmente com níveis de HbA<sub>1c</sub> acima de 7.0%, confirmando o benefício clínico do controle intensivo (STRATTON et al., 2000)

Essas evidências indicam que, enquanto o benefício cardiovascular pode demandar múltiplas intervenções integradas, tais como controles pressórico, lipídico e de hábitos de vida,

o efeito direto do controle glicêmico sobre a retinopatia e outras complicações microvasculares é mais consistente e robusto. A *International Diabetes Federation* (2023) e a *American Diabetes Association* (2024) reforçam, em suas diretrizes, a importância da HbA<sub>1c</sub> como marcador central de controle e de prevenção de complicações.

Em síntese, a presente revisão demonstra que a redução da HbA<sub>1c</sub> está fortemente associada à diminuição da incidência e da progressão das complicações microvasculares, especialmente da retinopatia diabética, conforme evidenciado em diferentes contextos clínicos e populacionais (STRATTON et al., 2000; CHEW et al., 2010; LI et al., 2022; HUANG et al., 2025; YAU et al., 2012). Esses resultados reforçam a necessidade de estratégias terapêuticas contínuas e integradas, voltadas à manutenção do controle glicêmico e à prevenção de danos microvasculares irreversíveis.

## DISCUSSÃO

Os achados desta revisão confirmam que o controle glicêmico intensivo é o principal fator na prevenção e no retardo da progressão da retinopatia diabética (RD). Estudos clássicos, como o Diabetes Control and Complications Trial (DCCT RESEARCH GROUP, 1993) e o United Kingdom Prospective Diabetes Study (STRATTON et al., 2000), demonstraram reduções significativas no risco de retinopatia em pacientes submetidos a estratégias terapêuticas mais rigorosas de controle da glicemia.

6147

Esses resultados refletem o mecanismo fisiopatológico proposto por Brownlee (2001), segundo o qual a hiperglicemia crônica induz estresse oxidativo e inflamação endotelial, culminando em dano capilar e perda da integridade da barreira hematorretiniana. A literatura mais recente reforça que o controle intensivo, especialmente quando instituído precocemente, promove benefícios duradouros sobre a retina — fenômeno conhecido como “memória metabólica” (CHEW et al., 2016; LI et al., 2022).

Além da glicemia, fatores como hipertensão, dislipidemia e tempo de duração do diabetes também contribuem para a progressão da RD (YAU et al., 2012; ANTHONY et al., 2020). O FIELD Study (KEECH et al., 2007) evidenciou que o uso de fenofibrato, aliado ao controle metabólico, reduz a necessidade de fotocoagulação e desacelera o avanço da doença.

Embora o controle rigoroso da glicemia seja essencial, ele deve ser ajustado ao perfil clínico do paciente, considerando idade, comorbidades e risco de hipoglicemia (CHEW et al., 2010; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2024). Assim, o manejo ideal da retinopatia

diabética requer abordagem integrada e individualizada, combinando controle metabólico, acompanhamento oftalmológico e educação em saúde.

## CONCLUSÃO

O conjunto das evidências analisadas demonstra que o controle glicêmico intensivo é a medida mais eficaz para prevenir e retardar a progressão da retinopatia diabética, reduzindo significativamente a incidência e a gravidade das lesões microvasculares. A manutenção de níveis adequados de hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>) exerce efeito protetor duradouro sobre a retina, comprovando que a intervenção precoce e contínua tem impacto decisivo no prognóstico visual dos pacientes com diabetes.

Entretanto, o controle glicêmico isolado não é suficiente. A prevenção efetiva da retinopatia diabética requer uma abordagem multifatorial, que inclua o manejo da pressão arterial, dos lipídios e a realização periódica de exames oftalmológicos. Assim, a adoção de estratégias terapêuticas integradas e sustentáveis representa o caminho mais promissor para preservar a visão e a qualidade de vida das pessoas com diabetes.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, v. 47, suppl. 1, p. S16–S33, 2024. DOI: 10.2337/dc24-S002.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, v. 47, suppl. 1, p. S1–S330, 2024.

ANTHONY, S. A. et al. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and management. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 16, n. 4, p. 240–255, 2020. DOI: 10.1038/s41574-020-0321-9.

BROWNLEE, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, v. 414, p. 813–820, 2001. DOI: 10.1038/414813a.

CHEW, E. Y. et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes (ACCORD Eye Study). *New England Journal of Medicine*, v. 363, n. 3, p. 233–244, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa1001288.

CHEW, E. Y. et al. Long-term effects of intensive glycemia and lipid control on diabetic eye disease: ACCORDION Eye Study. *Diabetes Care*, v. 39, n. 7, p. 1089–1100, 2016. DOI: 10.2337/dci16-0024.

DCCT RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, v. 329, n. 14, p. 977-986, 1993. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401.

DILorenzo, M. P.; CHEW, E. Y. Update on diabetic retinopathy: Screening, prevention, and treatment. *Current Diabetes Reports*, v. 21, n. 7, p. 1-9, 2021. DOI: 10.1007/s11892-021-01407-4.

FULLERTON, B. et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 11, 2014. DOI: 10.1002/14651858.CD009968.pub2.

HIGGINS, J. P. T. et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.3. Cochrane, 2022.

HUANG, Q. et al. Impact of glycemic control on the incidence and progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes: a 1-year prospective cohort study. *BMC Ophthalmology*, v. 25, 2025. DOI: 10.1186/s12886-025-04139-z.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels: IDF, 2023. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org>.

KEECH, A. C. et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events and microvascular complications in type 2 diabetes (FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, v. 370, n. 9600, p. 1687-1697, 2007. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61687-0.

6149

KOHNER, E. M. et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis and during the first 3 years of NIDDM. *Diabetes*, v. 48, n. 2, p. 407-414, 1999. DOI: 10.2337/diabetes.48.2.407.

LI, W. et al. Effects of intensive glycemic control on microvascular complications in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 188, p. 109929, 2022. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109929.

OHKUBO, Y. et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with NIDDM: the Kumamoto Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 28, p. 103-117, 1995. DOI: 10.1016/0168-8227(95)01064-X.

PATEL, A. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 358, n. 24, p. 2560-2572, 2008. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987.

SARWAR, N. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*, v. 375, n. 9733, p. 2215-2222, 2010. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.

SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 15, n. 3, p. 508–511, 2007.

SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, v. 358, j4008, 2017.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010.

STRATTON, I. M. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, v. 321, p. 405–412, 2000. DOI: 10.1136/bmj.321.7258.405.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, v. 52, n. 5, p. 546–553, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation*. Geneva: WHO, 1999. ISBN 9241208461.

YAU, J. W. Y. et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, v. 35, n. 3, p. 556–564, 2012. DOI: 10.2337/dc11-1909.