

CAPÍTULO 18

ARTIGO DE REVISÃO

REPERCUSSÕES MICRO E MACROVASCULARES E MANEJO CLÍNICO NO DIABETES MELLITUS

Autor Principal

Letícia Alves Boni Fonseca

Coautores

Eolo Morandi Júnior

Margarete de Oliveira Lima

Wayra Jeasmine Corico Chávez

Adriano Rodrigues das Neves

Sebastião Olacy de Souza Júnior

José David Costa Bitencourt

Resumo O cenário da saúde pública mundial tem enfrentado um desafio sem precedentes com o aumento do diabetes mellitus, uma condição metabólica que se transformou em uma crise sanitária de proporções globais, exercendo um impacto profundo na morbidade e na mortalidade das populações. Mais do que uma simples elevação da glicemia, a doença representa uma falha complexa nos sistemas de regulação energética do corpo, se manifestando pela destruição autoimune das células beta pancreáticas ou por uma resistência progressiva à ação da insulina combinada a uma falência secretora relativa. Esse desequilíbrio metabólico desencadeia uma cascata de eventos vasculares deletérios, em que a exposição crônica a níveis elevados de glicose promove danos sistêmicos que afetam, prioritariamente, o coração, os rins, os nervos e o sistema visual. Evidências clínicas indicam que indivíduos acometidos pelo diabetes enfrentam um risco cardiovascular de duas a quatro vezes superior ao da população geral, sendo as patologias cardíacas responsáveis por aproximadamente 75% dos óbitos registrados nesse grupo. A fisiopatologia subjacente envolve uma rede intrincada de estresse oxidativo, em que a formação de produtos finais de glicação avançada e a superprodução de espécies reativas de oxigênio comprometem a integridade do endotélio, favorecendo um processo aterosclerótico acelerado. Além disso, o estado inflamatório crônico e a disfunção endotelial servem como vias comuns tanto para as complicações macrovasculares — como a doença coronariana, o acidente vascular cerebral e a doença arterial periférica — quanto para as microvasculares, incluindo a nefropatia e a retinopatia. O manejo desses riscos demanda uma abordagem múltipla, integrando o controle glicêmico intensivo, a regulação da pressão arterial e terapias hipolipemiantes, além de classes farmacológicas recentes, como os inibidores de SGLT2 e os agonistas de GLP-1, que demonstram benefícios cardioprotetores diretos. As perspectivas se concentram na influência do microbioma intestinal, em modificações epigenéticas e em tratamentos anti-inflamatórios direcionados para mitigar o risco vascular residual.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Complicações do diabetes. Diabetes mellitus tipo 2. Angiopatas diabéticas. Doenças cardiovasculares.

1. BASES CONCEITUAIS E A NATUREZA MULTIFACETADA DO DIABETES MELLITUS

O diabetes mellitus configura-se como um transtorno metabólico de caráter multifacetado e de ampla distribuição sistêmica, cuja marca fundamental reside na incapacidade orgânica de manter a homeostase glicêmica dentro de parâmetros fisiológicos aceitáveis. Esta condição é essencialmente definida pela presença de hiperglicemia crônica, uma situação em que os níveis de glicose na circulação sanguínea excedem substancialmente os limites normativos necessários para o funcionamento celular equilibrado. A desregulação do metabolismo da glicose no diabetes não é um fenômeno isolado, mas o resultado de uma falha crítica que envolve tanto a produção insuficiente de insulina quanto a incapacidade dos tecidos periféricos em responder adequadamente a esse hormônio.

A insulina, produzida pelas células beta do pâncreas, atua como o mediador fundamental para a captação de glicose pelas células, e qualquer interrupção nessa via sinalizadora resulta no acúmulo de açúcar no sangue e na consequente subutilização de energia pelos tecidos. No diabetes, esse distúrbio metabólico evolui de uma alteração bioquímica para uma patologia vascular crônica, impactando severamente a qualidade de vida e aumentando o risco de incapacidades e morte prematura.

Historicamente, a classificação da doença divide-se em duas categorias principais, cada uma com processos fisiopatológicos e manifestações clínicas distintas. O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é caracterizado como uma condição autoimune, anteriormente denominada diabetes de início juvenil. Neste cenário, o sistema imunológico do indivíduo ataca e destrói as células beta pancreáticas, responsáveis pela secreção de insulina. O resultado desse processo é uma ausência quase total do hormônio, o que torna o paciente dependente de fontes externas de insulina para a sobrevivência e para a regulação do metabolismo energético. Embora o desenvolvimento do DM1 seja mais frequente durante a infância ou a adolescência, a literatura médica confirma que a destruição autoimune pode ocorrer em qualquer estágio da vida, sendo influenciada por uma interação complexa entre a predisposição genética e gatilhos ambientais, como infecções virais.

Por outro lado, o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) apresenta uma base mecânica diferenciada, caracterizada primordialmente pela resistência à insulina. Nesta forma da doença, as células dos tecidos muscular, hepático e adiposo deixam de responder adequadamente aos sinais da insulina, dificultando a entrada de glicose no compartimento intracelular. Paralelamente à resistência periférica, o pâncreas pode sofrer um declínio gradual em sua função, resultando em uma deficiência relativa do hormônio ao longo do tempo. O desenvolvimento do DM2 está

intimamente ligado a fatores modificáveis de estilo de vida, como a obesidade, o sedentarismo e padrões dietéticos inadequados, que interagem com o fundo genético do indivíduo para desencadear a doença.

A Tabela 1, apresentada a seguir, sintetiza as principais diferenças entre as duas formas predominantes da doença, facilitando a compreensão das distinções etiológicas e demográficas.

Tabela 1 – Comparativo fisiopatológico e clínico entre DM1 e DM2

Característica	Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1)	Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)
Mecanismo Primário	Destruição autoimune das células beta.	Resistência à insulina e falência relativa das células beta.
Produção de Insulina	Deficiência absoluta.	Deficiência relativa ou hipersecreção inicial.
Idade de Início	Predominantemente em jovens, mas ocorre em qualquer idade.	Tradicionalmente em adultos, com incidência crescente em jovens.
Fatores de Risco	Genética e fatores ambientais (ex: vírus).	Obesidade, sedentarismo, dieta e genética.
Dependência de Insulina	Essencial desde o diagnóstico.	Frequentemente necessária em estágios avançados.

2. DE CONDIÇÃO RARA A DESAFIO GLOBAL

A evolução epidemiológica do diabetes mellitus nas últimas décadas é alarmante, tendo transitado de uma condição clínica relativamente incomum para uma pandemia de proporções globais. Este fenômeno transformou a doença em um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade, afetando praticamente todas as regiões geográficas e classes sociais. Dados estatísticos recentes apontam que a população mundial convivendo com o diabetes atinge a marca de aproximadamente 463 milhões de indivíduos. A trajetória de crescimento, no entanto, é ainda mais preocupante: projeções baseadas nas tendências atuais de urbanização e mudanças de estilo de vida sugerem que esse número poderá ultrapassar 700 milhões até o ano de 2045.

Esse aumento expressivo de casos acarreta um ônus econômico e social vasto, sobrecarregando os sistemas de saúde com os custos elevados do tratamento de complicações crônicas e da perda de produtividade. Além do volume bruto de casos, observa-se uma mudança significativa no perfil demográfico dos afetados. No passado, existia uma separação clara entre as populações pediátricas (afetadas pelo DM1) e adultas (afetadas pelo DM2). Atualmente, essa fronteira tornou-se cada vez mais tênue devido ao crescimento exponencial das taxas de DM2 em crianças e adolescentes. Este novo cenário epidemiológico está fortemente associado ao aumento da obesidade infantil e à adoção precoce de comportamentos sedentários, o que exige novas abordagens preventivas e terapêuticas focadas nas populações mais jovens.

3. A FISIOPATOLOGIA CELULAR E MOLECULAR DA DISFUNÇÃO GLICÊMICA

A compreensão dos mecanismos que levam à perda da homeostase glicêmica é fundamental para o manejo das complicações vasculares. No DM1, o evento central é a agressão persistente do sistema imunológico contra o pâncreas endócrino. Considera-se que gatilhos ambientais iniciem uma resposta inflamatória que resulta na morte programada das células beta. Quando o número de células funcionais cai abaixo de um limite crítico, a produção de insulina torna-se insuficiente para manter os níveis de açúcar no sangue, resultando em hiperglicemia severa.

No DM2, a patogênese é mais heterogênea e envolve uma rede intrincada de eventos moleculares. A resistência à insulina manifesta-se através de vias de sinalização anormais e mecanismos inflamatórios sistêmicos. Inicialmente, o pâncreas tenta compensar a resistência tecidual aumentando a secreção de insulina, um estado conhecido como hiperinsulinemia compensatória. Contudo, a exposição prolongada a esse estresse metabólico leva à exaustão e ao declínio da função das células beta.

O tecido adiposo disfuncional desempenha um papel ativo nessa degradação, liberando citocinas e adipocinas pró-inflamatórias que agravam a resistência insulínica e dificultam ainda mais o metabolismo da glicose. Fatores como a glicotoxicidade (os efeitos tóxicos de níveis persistentemente altos de glicose sobre as células beta) e a lipotoxicidade (o dano causado pelo excesso de lipídios) criam um ciclo vicioso que acelera a progressão da doença.

4. A INTERCONEXÃO ENTRE O DIABETES E AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A compreensão do diabetes mellitus como um distúrbio metabólico transcende a mera análise dos níveis de açúcar no sangue, exigindo uma visão integrada de suas repercussões na rede vascular. A característica patológica central dessa condição envolve o comprometimento direto da vasculatura, o que precipita um conjunto de complicações divididas classicamente em microvasculares e macrovasculares. A exposição prolongada e contínua à hiperglicemia atua como um agente agressor

sistêmico, induzindo danos estruturais e funcionais que resultam na falência progressiva de órgãos vitais, afetando com maior gravidade os sistemas ocular, nervoso, renal e o músculo cardíaco.

Um dos pontos mais debatidos na literatura médica reside na eficácia do controle glicêmico sobre os diferentes territórios vasculares. Embora o manejo intensivo da glicose tenha demonstrado resultados consistentes na redução da incidência e da progressão das complicações microvasculares, a morbidade relacionada a essas patologias continua apresentando índices elevados globalmente. No que tange aos desfechos macrovasculares, a evidência científica revela uma complexidade maior. Estudos fundamentais indicam que, enquanto o rigor no controle da glicemia limita danos em pequenos vasos, o benefício direto sobre grandes vasos por meio de intervenções hipoglicemiantes isoladas ainda carece de esclarecimentos definitivos.

Essa divergência é evidenciada em grandes ensaios clínicos que moldaram a prática clínica. O estudo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), por exemplo, revelou uma redução significativa no risco relativo de infarto do miocárdio (IM) após um acompanhamento prolongado de dez anos, sugerindo a existência de uma memória metabólica que beneficia o paciente a longo prazo. Em outra frente, a utilização da pioglitazona no estudo PROactive demonstrou eficácia na redução de eventos macrovasculares, como IM não fatal e acidente vascular cerebral (AVC), quando comparada ao placebo. Entretanto, outros estudos de grande escala, como o *Action in Diabetes and Vascular Disease* (ADVANCE) e o *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT), não conseguiram replicar melhorias significativas no risco cardiovascular apenas com a intensificação da terapia antidiabética. O estudo *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) trouxe um alerta importante ao demonstrar que a terapia intensiva por 3,5 anos resultou em um aumento na mortalidade geral, sem reduzir de forma estatisticamente relevante os eventos cardiovasculares maiores.

Atualmente, o interesse clínico volta-se para o manejo de complicações como as síndromes coronarianas agudas e o AVC, reconhecendo que a patologia vascular em um determinado tecido raramente ocorre de forma isolada, sendo frequentemente acompanhada por danos em outros territórios. Observa-se uma relação linear entre a duração da doença e o surgimento de microvasculopatias, afetando entre 25% e 40% dos pacientes com mais de cinco anos de diagnóstico. Além disso, em muitos casos, as lesões micro e macrovasculares desenvolvem-se de forma simultânea, embora existam relatos clínicos de evolução agressiva da doença arterial coronariana em pacientes jovens com Diabetes Tipo 1, mesmo na ausência de fatores de risco clássicos ou outras complicações crônicas.

5. LIMIARES GLICÊMICOS E A PROGRESSÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR SUBCLÍNICO

A gestão do diabetes como um fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV) exige atenção redobrada mesmo em estágios iniciais, uma vez que alterações vasculares podem estar presentes antes mesmo da confirmação diagnóstica formal da doença. A relação entre a glicose plasmática em jejum e o risco cardiovascular apresenta um caráter linear e contínuo. Dados indicam que o prognóstico começa a ser afetado negativamente a partir de concentrações de glicose plasmática em jejum de 5,6 mmol/l (equivalente a 101 mg/dl), mesmo estando abaixo do limiar oficial para o diagnóstico de diabetes, que é de 126 mg/dl.

O estudo de coorte internacional EpiDREAM reforçou essa percepção ao concluir que o risco de desenvolvimento de DCV aumenta de forma progressiva entre indivíduos considerados normoglicêmicos, aqueles com tolerância diminuída à glicose e pacientes recém-diagnosticados. Estatisticamente, cada incremento de 1 mmol/l na glicemia de jejum está associado a uma elevação de 17% no risco de morte ou de eventos cardiovasculares futuros. A disglícemia manifesta-se como um fator de risco potente, inclusive em grupos que tradicionalmente apresentam menor risco absoluto, como indivíduos mais jovens e não fumantes.

Essa evidência sugere que a abordagem da glicemia deve ser análoga ao controle do colesterol ou da pressão arterial, sendo tratada como um fator de risco contínuo em vez de se basear apenas em pontos de corte binários. Essa estratégia preventiva pode ser mais eficaz na avaliação global do risco do paciente. A Tabela 2 sintetiza as principais evidências dos ensaios clínicos que analisaram o impacto do controle glicêmico nos desfechos cardiovasculares.

Tabela 2 – Impacto do controle glicêmico intensivo em grandes estudos clínicos

Estudo	População Principal	Resultado Cardiovascular Principal	Observação Relevante
UKPDS	DM2 recém-diagnosticado	Redução de IM no acompanhamento de longo prazo.	Evidenciou o efeito da "memória metabólica".
ACCORD	DM2 de longa duração e alto risco	Aumento da mortalidade geral.	Interrompido precocemente devido aos riscos.

Estudo	População Principal	Resultado Cardiovascular Principal	Observação Relevante
ADVANCE	DM2 idosos e alto risco	Sem benefício em eventos macrovasculares.	Redução significativa em nefropatia.
VADT	Veteranos com DM2 mal controlado	Sem melhora significativa no risco cardiovascular.	Mostrou que o tempo de diabetes influencia o benefício.
PROactive	DM2 e macrovasculopatia prévia	Redução de IM não fatal e AVC.	Foco na ação da pioglitazona.

6. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS: A TRÍADE DA LESÃO VASCULAR

A base fisiopatológica que conecta o diabetes às complicações cardiovasculares é composta por uma interação multifatorial complexa. Embora a hiperglicemia exerça um efeito direto na função do endotélio e na aceleração da aterosclerose, outros componentes metabólicos, como a resistência à insulina, a hiperinsulinemia e a dislipidemia, atuam de forma sinérgica para agravar a lesão vascular.

A hiperinsulinemia, especificamente, ativa diversas vias de sinalização pró-inflamatória que estimulam o desenvolvimento das placas ateroscleróticas. Paralelamente, a dislipidemia — caracterizada frequentemente por níveis elevados de triglicérides e baixos níveis de HDL — promove disfunção nas mitocôndrias e leva à morte celular precoce. Esses processos representam as vias comuns que culminam tanto em danos estruturais no coração quanto em lesões nos vasos de diferentes calibres, facilitando o surgimento de quadros clínicos graves.

7. COMPLICAÇÕES MACROVASCULARES: DOENÇA CORONARIANA E MORTE SÚBITA

As doenças ateroscleróticas cardiovasculares (DASCV) representam a principal causa de hospitalização e óbito em pacientes diabéticos, englobando a doença arterial coronariana, a doença arterial periférica (DAP) e o AVC. A prevalência dessas condições eleva-se proporcionalmente aos níveis glicêmicos, devido aos efeitos diretos de glicotoxicidade e lipotoxicidade que aceleram o processo

aterosclerótico. Além disso, a presença concomitante de hipertensão arterial, obesidade e tabagismo atua como um multiplicador do risco vascular.

7.1 Doença coronariana crônica (DCC)

Dentro do espectro das complicações macrovasculares, a doença coronariana é a manifestação mais prevalente, afetando aproximadamente 21,2% dos indivíduos com diabetes tipo 2. A letalidade é acentuada: a morte súbita cardíaca constitui a maior subcategoria de óbitos cardiovasculares nesse grupo (27%), seguida pelo infarto agudo do miocárdio e pelo AVC. Atualmente, o DM2 é considerado um equivalente de risco para a doença coronariana, o que significa que um paciente diabético sem histórico de infarto apresenta um risco de eventos futuros similar ou superior ao de um não diabético que já sofreu um evento cardíaco prévio, sendo esse risco especialmente elevado em mulheres.

Um desafio clínico significativo na população diabética é a isquemia silenciosa. Devido à neuropatia autonômica concomitante, a detecção da doença coronariana ocorre frequentemente em fases avançadas, pois o paciente pode não apresentar os sintomas clássicos de angina. Estudos de autópsia revelaram que quase 75% dos diabéticos sem histórico clínico de coronariopatia já apresentavam aterosclerose de alto grau, confirmando que, nesse grupo, o processo arteriosclerótico é mais precoce, disseminado e de progressão acelerada. O diabetes dobra o risco de morte por infarto, com estatísticas indicando uma taxa de mortalidade superior em mulheres diabéticas em comparação aos homens na mesma condição. O controle rigoroso da pressão arterial sistólica e dos níveis de colesterol LDL, juntamente com a cessação do tabagismo, são preditores fundamentais para a redução dessa mortalidade.

7.2 Doença arterial periférica (DAP)

A DAP em pacientes diabéticos caracteriza-se pela oclusão aterosclerótica das artérias dos membros inferiores, frequentemente envolvendo segmentos vasos mais distais na região cruropedal, o que dificulta intervenções cirúrgicas e diagnósticas. Uma particularidade importante é a associação com a esclerose medial de Mönckeberg, uma forma de calcificação da camada média dos vasos.

A prevalência da DAP tem aumentado significativamente nos últimos anos, sendo hoje a manifestação inicial mais comum de doença cardiovascular no DM2. Embora a claudicação intermitente seja o sintoma clássico, o quadro pode evoluir para a necessidade de amputação, especialmente quando o metabolismo está severamente alterado e o controle glicêmico é inadequado. Estudos indicam que pacientes com níveis de glicemia pré-procedimento elevados apresentam piores resultados após intervenções como a angioplastia, com taxas significativamente menores de sucesso a longo prazo em comparação com aqueles que mantêm níveis glicêmicos controlados.

7.3 O acidente vascular cerebral no cenário da hiperglicemia crônica

O acidente vascular cerebral (AVC) associado ao diabetes é o desfecho de um processo patológico que envolve tanto a macrovasculatura extracraniana, especificamente as artérias carótidas, quanto o leito vascular intracraniano de grandes e pequenos vasos. A agressão contínua promovida pela hiperglicemia e pela resistência à insulina induz alterações estruturais nas paredes arteriais, favorecendo a formação de placas ateroscleróticas e a disfunção da microcirculação cerebral. As manifestações clínicas desse comprometimento são variadas, abrangendo desde a oclusão assintomática da artéria carótida até quadros agudos e debilitantes, como o ataque isquêmico transitório e os episódios de AVC hemorrágico ou isquêmico.

O diabetes configura-se como um fator de risco independente e potente para o AVC, elevando a incidência dessa complicação em 2,5 a 3,5 vezes quando comparada à observada em indivíduos não diabéticos. No contexto do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), o AVC representa a causa mais frequente de óbito após a doença arterial coronariana, consolidando-se como uma ameaça crítica à sobrevivência do paciente. Além da elevada taxa de mortalidade, a gravidade clínica do evento é acentuada pela maior duração do período de internação e pela profundidade das sequelas neurológicas remanescentes, que tendem a ser significativamente mais severas na população diabética.

A relação entre o controle metabólico e o risco de morte por AVC é direta e proporcional. Evidências sugerem que a cada incremento de 1% nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), a probabilidade de um desfecho fatal relacionado ao AVC aumenta em 1,37 vezes. Esse dado ressalta que a manutenção de níveis glicêmicos próximos à normalidade é um componente vital na redução da letalidade vascular cerebral. Por outro lado, o controle rigoroso de fatores adjuvantes, como a pressão arterial, apresenta benefícios consolidados. Ensaios clínicos randomizados demonstraram que o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) pode reduzir o risco de AVC em até 33% em indivíduos diabéticos de alto risco, como observado no estudo *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE). Resultados semelhantes no estudo *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study* confirmam que o benefício da terapia anti-hipertensiva na proteção cerebral é equiparável entre pacientes com e sem diabetes.

7.4 Cardiomiopatia induzida pelo diabetes e a evolução para a insuficiência cardíaca

Embora frequentemente classificada como uma complicação macrovascular, a cardiomiopatia diabética (DMCMP) emana de uma fisiopatologia profundamente complexa que integra disfunção microvascular, estresse oxidativo e distúrbios metabólicos intracelulares. A doença é definida por alterações metabólicas, estruturais e funcionais no miocárdio que ocorrem na ausência de outras patologias cardíacas preexistentes, como hipertensão arterial severa ou doença

coronariana obstrutiva. A hiperglicemia de longa data atua como o principal motor dessas mudanças, promovendo um estado de estresse oxidativo que danifica as fibras musculares cardíacas e altera a sua capacidade de contração e relaxamento.

A apresentação clínica da DMCMP não é uniforme, manifestando-se por meio de diferentes fenótipos que variam de acordo com o sexo e o perfil metabólico do paciente. Entre os padrões identificados, destacam-se:

- Homens que apresentam função sistólica e diastólica preservada em estágios iniciais.
- Mulheres que sofrem de obesidade e hipertensão concomitantes, evoluindo com disfunção diastólica acentuada.
- Homens que desenvolvem hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) acompanhada de disfunção sistólica.

As anormalidades cardíacas subclínicas, como a fibrose miocárdica e o aumento da rigidez da parede do VE, podem surgir precocemente, independentemente da duração do diabetes ou da qualidade imediata do controle metabólico. Sem a intervenção adequada, esse quadro progride invariavelmente para a insuficiência cardíaca (IC) sintomática. A prevalência de IC no diabetes é frequentemente subestimada, variando entre 19% e 26%, em parte devido à sub-representação desses pacientes em ensaios clínicos específicos. O risco de desenvolvimento de IC é notavelmente superior em mulheres diabéticas, chegando a ser cinco vezes maior do que em controles saudáveis, enquanto nos homens esse risco é duplicado.

Um ponto crítico no manejo clínico é que a internação e a mortalidade por IC não parecem ser evitadas apenas pelo controle glicêmico rigoroso, especialmente quando se utilizam medicamentos tradicionais como as sulfonilureias e a insulina. Meta-análises indicam que o controle intensivo isolado não reduz o risco de IC em pacientes com DM2, sugerindo que a patogênese da falência cardíaca no diabetes envolve mecanismos que vão além da glicemia, como a inflamação e a sinalização hormonal alterada. Fatores como a presença de fibrilação atrial, índice de massa corporal (IMC) elevado e comprometimento da função renal são preditores robustos de internação por IC. Atualmente, o diabetes é reconhecido como um fator determinante na prevalência crescente da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), que se tornou o tipo mais comum de IC entre os portadores de DM2. A Tabela 3 detalha as características dos fenótipos da cardiomiopatia diabética para orientar a suspeição clínica.

Tabela 3 – Fenótipos clínicos e ecocardiográficos da cardiomiopatia diabética

Perfil do Paciente	Alteração Estrutural Dominante	Função Ventricular
Homens (Geral)	Remodelamento inicial discreto	Sistólica e diastólica preservadas no início
Mulheres com Obesidade/HAS	Rigidez miocárdica aumentada	Disfunção diastólica predominante (ICFEp)
Homens com Hipertrofia	Espessamento da parede do VE	Disfunção sistólica (ICFEr)

8. COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES E A COMPROMETIMENTO DA QUALIDADE DE VIDA

As complicações microvasculares representam a face mais insidiosa do diabetes mellitus, sendo responsáveis por um declínio substancial na funcionalidade e na qualidade de vida dos pacientes. Essas patologias, que afetam os pequenos vasos sanguíneos, manifestam-se primordialmente através da nefropatia, da retinopatia e da neuropatia autonômica cardiovascular (NAC).

8.1 Nefropatia diabética e o risco de doença renal terminal

A nefropatia diabética é clinicamente definida pela presença de excreção elevada de albumina na urina (albuminúria) e pela redução progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG), sendo um desdobramento direto da exposição prolongada e descontrolada à hiperglicemia. O diabetes constitui hoje o principal fator etiológico para a doença renal terminal em adultos em escala mundial. A progressão da lesão renal, que se inicia com a microalbuminúria e pode evoluir para a doença renal crônica (DRC) avançada, é influenciada por uma constelação de fatores de risco, incluindo hipertensão não controlada, dislipidemia, tabagismo e predisposição genética.

Embora exista debate sobre o valor do controle glicêmico isolado na redução da mortalidade renal, evidências de ensaios de grande escala confirmam que o tratamento rigoroso reduz em cerca de 20% os desfechos renais compostos, como a necessidade de diálise ou a evolução para TFG inferior a 30 ml/min. O manejo moderno da nefropatia diabética obteve avanços significativos com a introdução de intervenções multifatoriais intensificadas e o uso de inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), que demonstraram reduzir de forma consistente o risco de morte renal e a progressão para o estágio terminal da doença.

A prevalência da nefropatia está intrinsecamente ligada ao tempo de convivência com a doença. Dados do estudo UKPDS revelaram que, enquanto apenas 7,3% dos pacientes apresentavam microalbuminúria no diagnóstico, esse índice saltou para 28% após 15 anos de evolução do diabetes. Além do comprometimento renal direto, a presença de nefropatia agrava drasticamente o perfil cardiovascular do paciente, pois a redução da TFG e a presença de albumina estão diretamente associadas ao aumento da mortalidade por todas as causas e à maior incidência de eventos cardiovasculares.

8.2 Retinopatia diabética

A retinopatia diabética (RD) é identificada como a complicação microvascular de maior prevalência entre os indivíduos acometidos pelo diabetes, exercendo um impacto devastador na autonomia funcional. Estima-se que esta patologia seja a causa direta de aproximadamente dez mil novos casos de cegueira anualmente nos Estados Unidos, afetando uma população global que já se aproxima de 100 milhões de pessoas. O panorama epidemiológico revela uma tendência de agravamento considerável; entre as décadas de 1990 e 2010, os índices de deficiência visual e cegueira decorrentes da RD apresentaram elevações de 64% e 27%, respectivamente. Este crescimento acentuado é atribuído não apenas à maior incidência do diabetes em si, mas também ao aumento da expectativa de vida dos pacientes, o que permite um tempo de exposição mais prolongado aos danos vasculares.

Regionalmente, a distribuição da cegueira por RD apresenta disparidades marcantes, com os países em desenvolvimento registrando os maiores aumentos de prevalência. Áreas como o Norte da África, o Médio Oriente e o Sul da Ásia figuram como as regiões mais impactadas por esta complicação, evidenciando como as condições socioeconômicas e o acesso a tratamentos especializados influenciam o desfecho visual. Paralelamente à mudança estatística, o modelo conceitual da doença sofreu uma revisão significativa por parte da *American Diabetes Association* (ADA), que passou a classificar a RD como uma complicação neurovascular complexa. Nesta nova visão, entende-se que a neurodegeneração da retina não é um evento secundário, mas um processo fundamental que ocorre em conjunto com as alterações nos pequenos vasos, comprometendo a integridade funcional do sistema visual de maneira profunda.

A ocorrência e a gravidade da RD são moduladas por diversas características sistêmicas do paciente, sendo a duração do diagnóstico de diabetes o fator de maior peso. Além do tempo de doença, a elevação persistente dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e da pressão arterial sistólica atua como catalisador das lesões oculares. O controle glicêmico rigoroso permanece como a estratégia terapêutica de maior eficácia para retardar a progressão da doença. Meta-análises de ensaios clínicos randomizados demonstram que intervenções intensivas para redução da glicose proporcionam uma diminuição de 13% no risco de eventos

oculares graves, incluindo a necessidade de procedimentos invasivos como a vitrectomia ou a terapia de fotocoagulação retiniana.

8.2.1 Neuropatia autonômica cardiovascular

O diabetes mellitus desencadeia um conjunto heterogêneo de distúrbios neuropáticos que afetam tanto as fibras nervosas somáticas quanto as autonômicas. Entre as manifestações mais críticas está a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), definida pelo dano às fibras nervosas que inervam o coração e os vasos sanguíneos, resultando na perda do controle autonômico cardíaco. A patogênese da NAC está intrinsecamente ligada à hiperglicemia crônica, que ativa vias bioquímicas deletérias causadoras de disfunção mitocondrial e formação excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS). O risco de desenvolvimento desta condição eleva-se progressivamente com o avançar da idade do paciente e com a magnitude da descompensação glicêmica ao longo dos anos.

Clinicamente, a NAC apresenta um desafio diagnóstico por ser frequentemente assintomática em seus estágios iniciais, manifestando-se tardiamente através de alterações na frequência cardíaca de repouso, hipotensão ortostática e, de forma mais perigosa, isquemia miocárdica silenciosa. A prevalência estimada da NAC apresenta uma variação considerável, oscilando entre 17% e 66% em pacientes com DM1 e de 31% a 73% naqueles com DM2, dependendo do rigor dos métodos diagnósticos aplicados e do perfil demográfico da população estudada. A presença desta complicação está fortemente associada a um prognóstico reservado, elevando o risco de arritmias cardíacas fatais, acidente vascular cerebral e morte súbita. A Tabela 4 organiza as principais complicações microvasculares e os seus respectivos impactos clínicos, facilitando a visualização da gravidade sistêmica do diabetes.

Tabela 4 – Síntese das complicações microvasculares no diabetes

Complicação	Manifestação Principal	Impacto Sistêmico	Estratégia de Proteção
Nefropatia	Albuminúria e queda da TFG.	Risco de doença renal terminal e morte cardiovascular.	Inibidores de SGLT2 e controle de PA.
Retinopatia	Microaneurismas e neurodegeneração.	Principal causa de cegueira adquirida em adultos.	Controle intensivo de glicemia e HbA1c.

Complicação	Manifestação Principal	Impacto Sistêmico	Estratégia de Proteção
Neuropatia (NAC)	Perda do controle da frequência cardíaca.	Isquemia silenciosa, arritmias e morte súbita.	Intervenção multifatorial precoce.

A eficácia de abordagens terapêuticas abrangentes na NAC foi comprovada por evidências que apontam uma redução de 68% no risco de progressão da doença quando se aplica uma intervenção multifatorial intensificada, focando simultaneamente no controle da glicemia, dislipidemia, hipertensão e microalbumina.

9. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

A base biológica que sustenta a relação entre o diabetes e a deterioração cardiovascular é composta por processos moleculares interligados que promovem a destruição progressiva dos vasos. Diferentes mecanismos atuam de forma coordenada para induzir danos tanto na microvasculatura quanto nos grandes vasos, afetando o funcionamento de múltiplos sistemas orgânicos.

9.1 Estresse oxidativo e a toxicidade da glicose

A hiperglicemia persistente atua como o principal gatilho para o desenvolvimento do estresse oxidativo. Quando os níveis circulantes de glicose permanecem elevados por períodos prolongados, ocorrem reações de glicação não enzimática entre as moléculas de açúcar e proteínas ou lipídios estruturais. Este processo resulta na formação dos produtos finais de glicação avançada (AGEs), substâncias que desencadeiam respostas fisiológicas anormais e geram um estado de estresse oxidativo celular.

O estresse oxidativo manifesta-se quando ocorre um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a capacidade dos sistemas antioxidantes do organismo em neutralizá-las. No contexto microvascular, este desequilíbrio afeta a integridade dos pequenos vasos sanguíneos, dificultando o fluxo sanguíneo adequado e comprometendo o fornecimento de oxigênio e nutrientes aos tecidos da retina, dos rins e dos nervos. Estudos sugerem que o uso de antioxidantes específicos, como as vitaminas C e E, pode oferecer algum nível de proteção ao mitigar esses danos microvasculares. Na macrovasculatura, o estresse oxidativo compromete a integridade das paredes arteriais, facilitando o acúmulo de lipídios e o desenvolvimento acelerado de placas ateroscleróticas, o que eleva drasticamente o risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.

9.2 Inflamação crônica e remodelamento endotelial

A inflamação crônica de baixo grau é uma característica central do diabetes e desempenha um papel determinante na evolução das complicações vasculares. A hiperglicemia estimula o sistema imunológico a sintetizar continuamente citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, que promovem danos estruturais nos vasos dos rins, olhos e nervos. Pesquisas atuais investigam o uso de agentes anti-inflamatórios e produtos biológicos inovadores para conter essa agressão tecidual e preservar a função microvascular.

No âmbito das complicações macrovasculares, a inflamação é o principal fator da aterosclerose. Células inflamatórias infiltram as placas de gordura nas artérias coronárias e cerebrais, comprometendo sua estabilidade e aumentando a probabilidade de ruptura e trombose. Estratégias farmacológicas que visam reduzir este estado inflamatório, como o uso de estatinas e de anticorpos monoclonais como o canakinumab, têm sido implementadas com o objetivo de diminuir o risco cardiovascular global em pacientes diabéticos.

Finalmente, a disfunção endotelial surge como um indicador precoce de lesão vascular. Esta condição é caracterizada pela redução na disponibilidade de óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador, e pelo aumento na produção de endotelina-1, um vasoconstritor. Esse desequilíbrio favorece a inflamação e o estresse oxidativo, acelerando a aterosclerose. Medicamentos que protegem a saúde do endotélio, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), são essenciais para mitigar tanto os danos em pequenos vasos quanto em grandes artérias. Recentemente, os inibidores de SGLT2 também demonstraram benefícios ao melhorar a função endotelial e atenuar o estresse oxidativo, abrindo novas frentes no tratamento da doença vascular diabética.

10. ESTRATÉGIAS DE AVALIAÇÃO E ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

A identificação precoce de indivíduos com diabetes que apresentam uma maior probabilidade de desenvolver complicações cardiovasculares é um componente vital para a redução da mortalidade associada a essa condição. O diabetes mellitus é consolidado como um fator de risco determinante para a evolução de patologias como a doença arterial coronariana, o acidente vascular cerebral e a doença arterial periférica. Nesse contexto, a utilização de ferramentas de avaliação de risco permite que os profissionais de saúde realizem uma estratificação precisa, possibilitando a personalização das intervenções e a implementação de medidas preventivas adaptadas às necessidades metabólicas e vasculares de cada paciente.

Diversos modelos matemáticos e algoritmos clínicos foram desenvolvidos para estimar essa probabilidade. O Escore de Risco de Framingham, uma das

ferramentas mais tradicionais, avalia o risco de o indivíduo desenvolver doença coronariana em um horizonte de dez anos, integrando variáveis como idade, sexo, histórico de tabagismo, níveis de pressão arterial e concentrações de colesterol, além da presença do diabetes. Complementarmente, a calculadora de risco para Doença Cardiovascular Aterosclerótica (DASCV), desenvolvida pelo *American College of Cardiology* e pela *American Heart Association*, amplia essa análise ao incluir a raça como variável e focar no risco global de eventos ateroscleróticos.

Para uma abordagem ainda mais específica, o *UKPDS Risk Engine* foi estruturado exclusivamente para a população diabética. Este modelo diferencia-se ao incorporar variáveis intrínsecas à doença, como os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e a duração do diagnóstico de diabetes, oferecendo uma precisão superior ao considerar o impacto do controle glicêmico e do tempo de exposição metabólica sobre a integridade vascular. A Tabela 5 organiza as principais ferramentas utilizadas na prática clínica para essa finalidade.

Tabela 5 – Ferramentas diagnósticas e prognósticas para estratificação de risco

Ferramenta de Avaliação	Variáveis Analisadas	Foco do Desfecho	Aplicação Clínica
Escore de Framingham	Idade, sexo, fumo, PA, colesterol e diabetes.	Doença coronariana em 10 anos.	Avaliação geral de risco cardiovascular primário.
Calculadora DASCV	Idade, sexo, raça, colesterol, PA, fumo e diabetes.	Eventos ateroscleróticos globais.	Estratificação para início de terapia com estatinas.
UKPDS Risk Engine	HbA1c, duração do diabetes, PA e perfil lipídico.	Complicações específicas do diabetes.	Pacientes com diagnóstico confirmado de DM2.

11. BIOMARCADORES E TECNOLOGIAS DE IMAGEM NA IDENTIFICAÇÃO DE LESÕES SUBCLÍNICAS

A utilização de biomarcadores e técnicas avançadas de imagem proporciona uma visão detalhada sobre o estado do sistema cardiovascular, auxiliando na detecção de danos que ainda não se manifestaram clinicamente. Os biomarcadores são indicadores mensuráveis que refletem processos biológicos ou patológicos específicos. A proteína C reativa (PCR), por exemplo, quando encontrada em níveis elevados, atua como um marcador sensível de inflamação sistêmica e está diretamente ligada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares.

Outros marcadores fundamentais incluem o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o pró-peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP). Essas substâncias são liberadas em resposta ao estresse e ao estiramento das fibras musculares cardíacas, servindo como indicadores precoces da presença de insuficiência cardíaca ou de uma sobrecarga ventricular significativa em pacientes diabéticos.

No campo das técnicas de imagem, a angiotomografia de artérias coronárias destaca-se como um método não invasivo de alta precisão para a avaliação da anatomia coronariana, permitindo a identificação visual de placas ateroscleróticas e o grau de estenose dos vasos. Além disso, a medição da espessura íntima-média da carótida (CIMT) é utilizada para avaliar a aterosclerose subclínica, oferecendo dados valiosos sobre o risco vascular periférico e cerebral. A imagem de perfusão miocárdica (CPM) completa esse arsenal ao possibilitar a detecção de áreas de isquemia através da análise do fluxo sanguíneo no músculo cardíaco, o que é essencial para identificar a doença coronariana em pacientes que não apresentam sintomas anginosos típicos.

12. Acompanhamento laboratorial e monitoramento de parâmetros vitais

O manejo eficaz do paciente diabético exige uma vigilância constante de múltiplos parâmetros para garantir a estabilidade metabólica e a proteção orgânica. O controle da glicose sanguínea é o fundamento desse processo, envolvendo tanto o monitoramento imediato quanto a avaliação de longo prazo.

12.1 Hemoglobina glicada e monitoramento contínuo

O monitoramento regular da hemoglobina glicada (HbA1c) é indispensável, pois fornece uma média dos níveis glicêmicos dos últimos dois a três meses, permitindo avaliar a eficácia do tratamento ao longo do tempo. A literatura médica estabelece uma correlação direta entre a manutenção de níveis rigorosos de HbA1c e a redução significativa do risco cardiovascular. Recentemente, a introdução de sistemas de monitoramento contínuo de glicose (CGM) revolucionou essa prática ao fornecer dados em tempo real, permitindo ajustes imediatos na dieta e na medicação para evitar episódios de hipoglicemia e hiperglicemia acentuada.

12.2 Pressão arterial e função renal

A hipertensão arterial é um agravante crítico no diabetes, exigindo monitoramento rigoroso, preferencialmente através da aferição domiciliar ou da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). O acompanhamento por 24 horas via MAPA é fundamental para identificar padrões anormais de pressão, como a ausência do descenso noturno, que está fortemente ligada a desfechos cardiovasculares adversos.

Paralelamente, a função renal deve ser monitorada através da dosagem da creatinina sérica e do cálculo da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). A relação albumina/creatinina na urina (UACR) é outra ferramenta diagnóstica

essencial, pois a presença de albuminúria elevada é um sinal precoce de dano renal e atua como um potente indicador de risco aumentado para eventos cardíacos e vasculares.

13. ABORDAGENS TERAPÊUTICAS: MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA E MANEJO FARMACOLÓGICO

O tratamento das complicações cardiovasculares no diabetes fundamenta-se em uma base sólida de modificações comportamentais aliadas a intervenções farmacológicas de alta precisão.

13.1 Intervenções não farmacológicas

A adoção de uma dieta equilibrada e voltada para a proteção cardiovascular é o primeiro passo terapêutico. Recomenda-se o consumo de grãos integrais, frutas, vegetais, proteínas magras e gorduras insaturadas, ao mesmo tempo em que se deve reduzir drasticamente a ingestão de alimentos processados, açúcares simples e sódio. O controle das porções e do índice glicêmico dos carboidratos é vital para a estabilização da glicemia.

A atividade física regular é outro componente essencial, auxiliando na manutenção da saúde do coração e na melhora da sensibilidade à insulina. A recomendação padrão envolve pelo menos 150 minutos semanais de exercícios aeróbicos, como caminhada ou natação, complementados por treinamento de força para preservar a massa muscular e otimizar a função metabólica. Em pacientes com obesidade grave, o controle de peso pode exigir abordagens mais intensas, incluindo o suporte comportamental ou, em casos selecionados, a cirurgia bariátrica para alcançar uma perda de peso sustentada e a melhora dos parâmetros metabólicos.

13.2 Terapia farmacológica e proteção vascular

No campo medicamentoso, a metformina permanece como a terapia inicial de escolha devido à sua capacidade de aumentar a sensibilidade periférica à insulina e reduzir a produção hepática de glicose. Contudo, novas classes terapêuticas trouxeram avanços significativos na redução da mortalidade. Os inibidores do SGLT2 reduzem a glicemia ao promover a excreção renal de glicose e demonstraram um impacto positivo marcante na redução de internações por insuficiência cardíaca e na proteção renal. Da mesma forma, os agonistas do receptor GLP-1 não apenas auxiliam no controle glicêmico e na perda de peso, mas também oferecem benefícios cardioprotetores diretos, reduzindo o risco de eventos ateroscleróticos maiores.

Para a prevenção de eventos agudos, a aspirina em baixas doses é recomendada para indivíduos de alto risco, enquanto as estatinas de alta intensidade são fundamentais para o controle do colesterol LDL e a estabilização de placas ateroscleróticas. Em pacientes que não toleram estatinas ou que não atingem as

metas de LDL, agentes como a ezetimiba ou os inibidores da PCSK9 são alternativas eficazes para a redução do risco cardiovascular residual.

14. INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS E CARDIOPROTEÇÃO

O tratamento medicamentoso do diabetes mellitus evoluiu consideravelmente, deixando de focar exclusivamente na redução da glicemia para priorizar a proteção dos órgãos-alvo e a redução da mortalidade cardiovascular. A escolha da terapia deve considerar não apenas a eficácia hipoglicemiante, mas também a presença de complicações vasculares preexistentes e o risco de eventos adversos.

14.1 Metformina e agentes tradicionais

A metformina consolidou-se como o agente farmacológico de primeira escolha para o início do tratamento do diabetes tipo 2. Sua ação farmacodinâmica baseia-se no aumento da sensibilidade periférica à insulina e na inibição da gliconeogênese hepática, o que reduz de forma eficaz a produção excessiva de glicose pelo fígado. Além do seu perfil de segurança metabólica, estudos sugerem que a metformina pode atuar na preservação da função vascular. Por outro lado, as sulfonilureias, que atuam estimulando a secreção de insulina pelas células beta, embora eficazes na redução da glicemia, apresentam maior risco de hipoglicemia, o que pode impactar negativamente a estabilidade cardiovascular em pacientes vulneráveis. Outra classe convencional, os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), aumenta os níveis de incretinas, favorecendo a secreção insulínica e reduzindo a liberação de glucagon, apresentando um perfil neutro em relação ao risco cardiovascular.

14.2 Inibidores de SGLT2: proteção renal e cardíaca

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) representam um dos maiores avanços na terapêutica metabólica recente. Diferentemente de outros antidiabéticos, esses fármacos atuam de forma independente da insulina, bloqueando a reabsorção de glicose nos túbulos renais proximais e induzindo a glicosúria.

Este mecanismo promove uma diurese osmótica e natriurese, o que contribui para a redução da pré-carga e da pós-carga cardíaca, diminuindo o estresse sobre as paredes ventriculares. Ensaios clínicos demonstraram de forma inequívoca que o uso desses inibidores reduz significativamente a incidência de internações por insuficiência cardíaca e a progressão da nefropatia diabética, oferecendo uma proteção sistêmica que ultrapassa o controle glicêmico. Além disso, a melhoria da saúde endotelial e a atenuação do estresse oxidativo são efeitos pleiotrópicos que reforçam sua utilidade no manejo vascular.

14.3 Agonistas do receptor GLP-1: redução de eventos ateroscleróticos

Os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) mimetizam a ação das incretinas naturais, promovendo a secreção de insulina

dependente de glicose, a supressão do glucagon e o retardo do esvaziamento gástrico. Para além do controle glicêmico superior, esses agentes demonstraram uma capacidade de promover a perda de peso significativa e reduzir o risco de eventos cardiovasculares maiores, como o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral. Sua atuação no endotélio vascular ajuda a reduzir a inflamação nas placas ateroscleróticas, contribuindo para a estabilização destas e diminuindo a probabilidade de eventos isquêmicos agudos.

15. MANEJO DO RISCO RESIDUAL: TERAPIAS ADJUVANTES E PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

O controle da glicemia deve ser acompanhado por uma gestão rigorosa do perfil lipídico e da coagulação para mitigar o risco residual de eventos vasculares.

- **Terapia antiplaquetária** – a administração de aspirina em doses baixas é recomendada como estratégia de prevenção primária em diabéticos com risco cardiovascular elevado. Após a ocorrência de um infarto ou AVC, a terapia antiplaquetária dupla pode ser considerada para evitar a recorrência de eventos isquêmicos.
- **Gestão de lipídios** – as estatinas são a base do tratamento para a redução do colesterol LDL e do risco cardiovascular global. Em pacientes com diagnóstico confirmado de doença cardiovascular, a recomendação é o uso de estatinas de alta intensidade para atingir metas rigorosas de LDL.
- **Terapias alternativas** – nos casos de intolerância às estatinas ou quando as metas terapêuticas não são alcançadas, agentes como a ezetimiba ou os inibidores da PCSK9 são utilizados para intensificar a redução lipídica e garantir a proteção vascular.

16. INFLAMAÇÃO, MICROBIOMA E EPIGENÉTICA

O futuro do tratamento das complicações vasculares no diabetes reside na compreensão de mecanismos moleculares ainda pouco explorados na prática clínica habitual.

16.1 Vias inflamatórias e imunomodulação

Pesquisas recentes elucidaram que a inflamação crônica e as respostas imunológicas desreguladas são os principais motores da aterosclerose acelerada no diabetes. O direcionamento estratégico de vias inflamatórias específicas, por meio de agentes biológicos, surge como uma possibilidade promissora para mitigar o risco cardiovascular residual que persiste mesmo após o controle dos fatores de risco tradicionais.

16.2 O eixo intestino-corção

A influência do microbioma intestinal na saúde vascular está sob investigação intensiva. Observou-se que a disbiose intestinal — o desequilíbrio na composição das bactérias intestinais — favorece a produção de metabólitos microbianos que promovem a inflamação sistêmica e aceleram o desenvolvimento de placas ateroscleróticas. A modulação do microbioma por meio de intervenções dietéticas ou probióticas pode representar uma nova via terapêutica para prevenir complicações em diabéticos.

16.3 Modificações epigenéticas

O campo da epigenética investiga como fatores ambientais e metabólicos alteram a expressão dos genes sem modificar a sequência do DNA. No diabetes, modificações como a metilação do DNA e a acetilação de histonas impactam significativamente o desenvolvimento de complicações cardiovasculares, perpetuando o dano vascular mesmo após a normalização da glicemia — um fenômeno associado à memória metabólica. A compreensão desses processos permitirá o desenvolvimento de estratégias de "reprogramação" celular para reverter os danos induzidos pela hiperglicemia crônica.

17. RUMO A UM MODELO PERSONALIZADO

A gestão do diabetes mellitus e de suas complicações cardiovasculares exige uma transição do tratamento convencional para um modelo de medicina personalizada, onde as intervenções são ajustadas às características genéticas, clínicas e moleculares de cada indivíduo. A detecção precoce de lesões vasculares e a implementação de estratégias terapêuticas multifatoriais — abrangendo o controle glicêmico, lipídico e pressórico — são fundamentais para alterar a história natural da doença.

O uso de novas classes farmacológicas, como os inibidores de SGLT2 e os agonistas de GLP-1, demonstrou ser um marco na redução da morbidade e mortalidade cardíaca e renal. A vigilância contínua, aliada ao monitoramento tecnológico e ao acompanhamento multidisciplinar, é a estratégia mais eficaz para mitigar o impacto devastador das doenças cardiovasculares e garantir uma vida longa e funcional aos pacientes com diabetes. A Tabela 6 sintetiza as principais metas e intervenções recomendadas para a proteção cardiovascular integral.

Tabela 6 – Metas terapêuticas e intervenções para proteção vascular no diabetes

Parâmetro	Meta Recomendada	Intervenção Principal
Glicemia (HbA1c)	Geralmente < 7,0% (individualizada)	Metformina, iSGLT2, aGLP-1
Pressão Arterial	< 130/80 mmHg	IECA ou BRA
Colesterol LDL	Conforme risco (ex: < 55 mg/dL em muito alto risco)	Estatinas de alta intensidade
Função Renal (UACR)	< 30 mg/g	iSGLT2 e controle pressórico
Estilo de Vida	150 min/semana de atividade física	Dieta cardioprotetora e cessação do fumo

REFERÊNCIAS

1. Khatri M, Kumar S, Mahfooz K, et al. Clinical outcomes of polymer-free versus polymer-coated drug-eluting stents in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2023;15:e38215.
2. Jyotsna F, Mahfooz K, Patel T, et al. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of Finerenone therapy in patients with cardiovascular and chronic kidney diseases in type 2 diabetes mellitus. *Cureus*. 2023;15:e41746.
3. Patel T, Nadeem T, Shahbaz U, et al. Comparative efficacy of direct oral anticoagulants and low-molecular-weight heparin in cancer-associated thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2023;15:e41071.
4. Mohamad T, Jyotsna F, Farooq U, et al. Individualizing medicinal therapy post heart stent implantation: tailoring for patient factors. *Cureus*. 2023;15:43977.
5. Jyotsna F, Ahmed A, Kumar K, et al. Exploring the complex connection between diabetes and cardiovascular disease: analyzing approaches to mitigate cardiovascular risk in patients with diabetes. *Cureus*. 2023;15.
6. Sugandh F, Chandio M, Raveena F, et al. Advances in the management of diabetes mellitus: a focus on personalized medicine. *Cureus*. 2023;15:43697.
7. Jyotsna F, Mahfooz K, Sohail H, et al. Deciphering the dilemma: anticoagulation for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Cureus*. 2023;15:e43279.
8. Patel T, Nageeta F, Sohail R, et al. Comparative efficacy and safety profile of once-weekly Semaglutide versus once-daily Sitagliptin as an add-on to metformin in

patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2023;55:2239830.

9. Kumar S, Khatri M, Memon RA, et al. Effects of testosterone therapy in adult males with hypogonadism and T2DM: A meta-analysis and systematic review. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16:102588.

10. Kumari K, Kumar R, Memon A, et al. Treatment with testosterone therapy in type 2 diabetic hypogonadal adult males: a systematic review and meta-analysis. *Clin Pract.* 2023;13:454-69.

11. Amiel SA, Aschner P, Childs B, et al. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:385-96.

12. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21:21.

13. Archundia Herrera MC, Subhan FB, Chan CB. Dietary patterns and cardiovascular disease risk in people with type 2 diabetes. *Curr Obes Rep.* 2017;6:405-13.

14. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(5):S35-42.

15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-89.

16. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A; PROactive Study Group. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): Can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care.* 2004;27:1647-53.

17. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-39.

18. Patel A, Chalmers J, Poulter N. ADVANCE: Action in diabetes and vascular disease. *J Hum Hypertens.* 2005;19(1):S27-32.

19. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr., Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.

20. Chawla A, Chawla R, Bhasin GK, Soota K. Profile of adolescent diabetics in North Indian population. *J Clin Diabetol.* 2014;1:1-3.

21. Krentz AJ, Clough G, Byrne CD. Interactions between microvascular and macrovascular disease in diabetes: Pathophysiology and therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:781-91.

22. Al-Wakeel JS, Hammad D, Al Suwaida A, Mitwalli AH, Memon NA, Sulimani F. Microvascular and macrovascular complications in diabetic nephropathy patients referred to nephrology clinic. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20:77-85.

23. Matheus AS, Gomes MB. Early aggressive macrovascular disease and type 1 diabetes mellitus without chronic complications: A case report. *BMC Res Notes.* 2013;6:222.

24. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular

- disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215–2222.
25. Anand SS, Dagenais GR, Mohan V, et al. Glucose levels are associated with cardiovascular disease and death in an international cohort of normal glycaemic and dysglycaemic men and women: The EpiDREAM cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:755–764.
26. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical update: Cardiovascular disease in diabetes mellitus: Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus – mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation*. 2016;133:2459–2502.
27. Paulus WJ, Dal Canto E. Distinct myocardial targets for diabetes therapy in heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2018;6:1–7.
28. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:83.
29. Sharma A, Green JB, Dunning A, et al. Causes of death in a contemporary cohort of patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: Insights from the TECOS trial. *Diabetes Care*. 2017;40:1763–1770.
30. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, et al. Type 2 diabetes as a ‘coronary heart disease equivalent’: An 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005;28:2901–2907.
31. Ballotari P, Ranieri SC, Luberto F, et al. Sex differences in cardiovascular mortality in diabetics and nondiabetic subjects: A population-based study (Italy). *Int J Endocrinol*. 2015;2015:914057.
32. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: A population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:946–953.
33. Carson AP, Tanner RM, Yun H, et al. Declines in coronary heart disease incidence and mortality among middle-aged adults with and without diabetes. *Ann Epidemiol*. 2014;24:581–587.
34. Hiramoto JS, Katz R, Weisman S, et al. Gender-specific risk factors for peripheral artery disease in a voluntary screening population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000651.
35. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329–1340.
36. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: A cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:105–113.
37. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes*. 2015;6:961–969.
38. Hewitt J, Castilla Guerra L, Fernandez-Moreno Mdel, C C, et al. Diabetes and stroke prevention: A review. *Stroke Res Treat*. 2012;2012:673187.
39. Ernande L, Audureau E, Jellis CL, et al. Clinical implications of echocardiographic phenotypes of patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1704–1716.

40. Paulus WJ, Dal Canto E. Distinct myocardial targets for diabetes therapy in heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2018;6:1–7.
41. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: An update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res.* 2018;122:624–638.
42. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA.* 1979;241:2035–2038.
43. Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, et al. Intensive glycemic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: Evidence from a 37,229 patient meta-analysis. *Am Heart J.* 2011;162:938–948.
44. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379:633–644.
45. van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, et al. The global burden of diabetes and its complications: An emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:S3–S8.
46. Rodriguez-Gutierrez R, Montori VM. Glycemic control for patients with type 2 diabetes mellitus: Our evolving faith in the face of evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016;9:504–512.
47. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:431–437.
48. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580–591.
49. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393:31–39.
50. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003;63:225–232.
51. Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, et al. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: A meta-analysis from 1990–2010. *Diabetes Care.* 2016;39:1643–1649.
52. Archundia Herrera MC, Subhan FB, Chan CB. Dietary patterns and cardiovascular disease risk in people with type 2 diabetes. *Curr Obes Rep.* 2017;6:405–13.
53. Luo F, Das A, Chen J, Wu P, Li X, Fang Z. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:54.
54. Yamagishi SI, Nakamura N, Matsui T. Glycation and cardiovascular disease in diabetes: A perspective on the concept of metabolic memory. *J Diabetes.* 2017;9:141–8.
55. Koskinas K, Melmer A, Steiner N, Gübeli A, Wilhelm M, Laimer M. Diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular disease in people with diabetes and prediabetes. *Praxis.* 2021;110:37–47.

56. Szuszkiewicz-Garcia MM, Davidson JA. Cardiovascular disease in diabetes mellitus: risk factors and medical therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43:25-40.
57. Zitouni K, Steyn M, Earle KA. Residual renal and cardiovascular disease risk in conventionally-treated patients with type 2 diabetes: the potential of non-traditional biomarkers. *Minerva Med.* 2018;109:103-15.
58. Jiménez-Cortegana C, Iglesias P, Ribalta J, et al. Nutrients and dietary approaches in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a narrative review. *Nutrients.* 2021;13:10.
59. Meier M, Hummel M. Cardiovascular disease and intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus: moving practice toward evidence-based strategies. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:859-71.
60. Kengne AP. The ADVANCE cardiovascular risk model and current strategies for cardiovascular disease risk evaluation in people with diabetes. *Cardiovasc J Afr.* 2013;24:376-81.
61. Pillarisetti S. Thematic issue-topic--diabetic cardiovascular disease--an unmet medical need: emerging targets and therapies-introduction to the special issue. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2012;10:185-9.
62. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2014;37:2843-63.
63. Bancks MP, Akhabue E, Rana JS, Reis JP, Schreiner PJ, Yano Y, Lewis CE. Sex differences in cardiovascular risk factors before and after the development of type 2 diabetes and risk for incident cardiovascular disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166:108334.
64. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21:21.
65. Delorme S, Chiasson JL. Acarbose in the prevention of cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:184-9.
66. Roussel R, Steg PG, Mohammedi K, Marre M, Potier L. Prevention of cardiovascular disease through reduction of glycaemic exposure in type 2 diabetes: A perspective on glucose-lowering interventions. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:238-44.