



Abordagem do controle glicêmico em pacientes com insuficiência cardíaca e diabetes tipo 2 associados

Approach to glycemic control in patients with heart failure and associated type 2

Abordaje del control glucémico en pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes tipo 2 asociada

Lara Teles Sousa Rocha¹, Paula Athaicy Veras Rodrigues¹, Rodrigo Guimarães Vieira de Carvalho¹, Carlos Alberto Alves Dias Filho¹.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a abordagem do controle glicêmico em pacientes com insuficiência cardíaca e diabetes mellitus tipo 2 associado. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa nas bases de dados Literatura Latino Americana e do Caribe (LILACS) e PubMed, levando-se em consideração a produção científica no período de 2028 a 2023. Foram utilizados os descritores "heart failure; Type 2 diabetes mellitus; glycated hemoglobin; adults; heart disease". **Resultados:** A amostra final foi composta por 05 (cinco) artigos, os quais apontaram que o controle glicêmico rigoroso pode associar-se a um pior resultado cardiovascular. A faixa de hemoglobina glicada em torno de 7% esteve associada a menos eventos desfavoráveis. Os medicamentos antidiabéticos inibidores do cotransportador sódio e glicose demonstraram eficácia na redução da morbimortalidade cardiovascular em pacientes que sofrem de insuficiência cardíaca. **Considerações finais:** O controle dos níveis glicêmicos tem se mostrado um importante parâmetro na redução de morte e hospitalização cardiovascular, a escolha terapêutica de antidiabéticos é de grande importância e deve visar os efeitos cardioprotetores para a insuficiência cardíaca. Entretanto, ainda há uma escassez de estudos nessa área e é necessário mais pesquisas para uma melhor elucidação de aspectos que não foram claramente delineados.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, Diabetes mellitus tipo 2, Controle glicêmico.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the approach of glycemic control in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. **Methods:** This is an integrative review in the databases of Latin American and Caribbean Literature (LILACS) and PubMed, taking into consideration the scientific production from 2028 to 2023. The following descriptors were used: "heart failure; Type 2 diabetes mellitus; glycated hemoglobin; adults; heart disease". **Results:** The final sample consisted of 05 (five) articles, which indicated that strict glycemic control may be associated with worse cardiovascular outcomes. The range of glycated hemoglobin around 7% was associated with fewer unfavorable events. Sodium-glucose cotransporter inhibitors demonstrated efficacy in reducing cardiovascular morbidity and mortality in patients with heart failure. **Final considerations:** Glycemic control has been shown to be an important parameter in reducing cardiovascular death and hospitalization. The choice of antidiabetic therapy is of great importance and should target cardioprotective effects for heart failure. However, there is still a scarcity of studies in this area and further research is needed for a better understanding of aspects that have not been clearly outlined.

Keywords: Heart failure, Type 2 diabetes mellitus, Glycemic control.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el enfoque del control glucémico en pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus tipo 2 asociada. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora en las bases de datos Literatura Latinoamericana y del Caribe (LILACS) y PubMed, teniendo en cuenta la producción científica en el período de 2028 a 2023. Los descriptores "insuficiencia cardíaca; Diabetes mellitus tipo 2; hemoglobina glucosilada;

¹ Afya Faculdade de Ciências Médicas. Santa Inês - MA.

adultos; cardiopatia". **Resultados:** La muestra final estuvo compuesta por 05 (cinco) artículos, los cuales indicaron que el control glucémico estricto puede estar asociado con peores resultados cardiovasculares. El rango de hemoglobina glicosilada alrededor del 7% se asoció con menos eventos desfavorables. Los medicamentos antidiabéticos inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa demostraron eficacia en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca. **Conclusiones:** Se ha demostrado que el control de los niveles de glucemia es un parámetro importante para reducir la muerte y la hospitalización por causas cardiovasculares. La elección terapéutica de los antidiabéticos es de gran importancia y debe apuntar a efectos cardioprotectores de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, todavía faltan estudios en esta área y se necesitan más investigaciones para dilucidar mejor aspectos que no han sido claramente delimitados.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, Diabetes mellitus tipo 2, Control glicémico.

INTRODUÇÃO

Indivíduos portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) apresentam, em média, um risco de duas a quatro vezes superior de desenvolver doença coronariana em comparação com indivíduos sem diabetes (PEDROSA HC, et al., 2019). Outrossim, estudos significativos, tanto observacionais quanto clínicos, como o CHARM e o EMPHASIS-HF, evidenciaram que pacientes que sofrem de insuficiência cardíaca (IC) enfrentam um risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2, e esse risco parece estar correlacionado com a gravidade funcional da IC. A prevalência de pacientes com insuficiência cardíaca e DM2 concomitantemente é comum, variando de 30% a 40%, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE) (SEFEROVIC PM, et al., 2018). Os dados mostram que aproximadamente 10-15% dos pacientes diabéticos também têm IC, enquanto que 44% dos pacientes hospitalizados por IC têm diabetes. Isso indica uma forte associação entre as duas condições (MCALISTER FA, et al., 2020).

Distúrbios como hiperglicemia, resistência à insulina e hiperinsulinemia, que são comuns no diabetes, provocam resistência cardíaca à insulina e desordens metabólicas. Isso leva ao aumento da disfunção mitocondrial, do estresse oxidativo, aumento de radicais livres e oxidantes, comprometimento do cálcio nas mitocôndrias, inflamação e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Essas alterações fazem parte da cardiomiopatia diabética que resulta em alterações no metabolismo do músculo cardíaco, falhas na produção de energia pela mitocôndria, toxicidade de gorduras e alterações na transdução de sinais, como a sinalização do receptor de proteína G quinase (GRK), a sinalização do sistema renina-angiotensina-aldosterona e a sinalização do receptor beta2 adrenérgico. Tais irregularidades fisiopatológicas conduzem a danos no coração com hipertrofia e formação de fibrose, culminando em disfunção diastólica e sistólica e, por fim, insuficiência cardíaca (JIA G, et al., 2018; KENNY HC e ABEL E, 2019).

É substancial destacar que a disfunção cardíaca pode ser resultante de diversos mecanismos fisiopatológicos, além das alterações metabólicas, como também renais, levando ao aumento da reabsorção de sódio e glicose, endoteliais e estados inflamatórios, os quais podem ocasionar liberação acentuada de interleucinas facilitando a formação de trombos (PALAZZUOLI A e IACOVIELLO M, 2022). Nesse contexto, é importante ressaltar a influência dos níveis glicêmicos na evolução clínica do paciente. De acordo com os dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), a elevação dos níveis de glicose no sangue destacou-se como um fator metabólico significativo para o aumento do risco de mortalidade, contribuindo para uma taxa de 80,4 óbitos a cada 100 mil pessoas em 2019 (BRASIL, 2022).

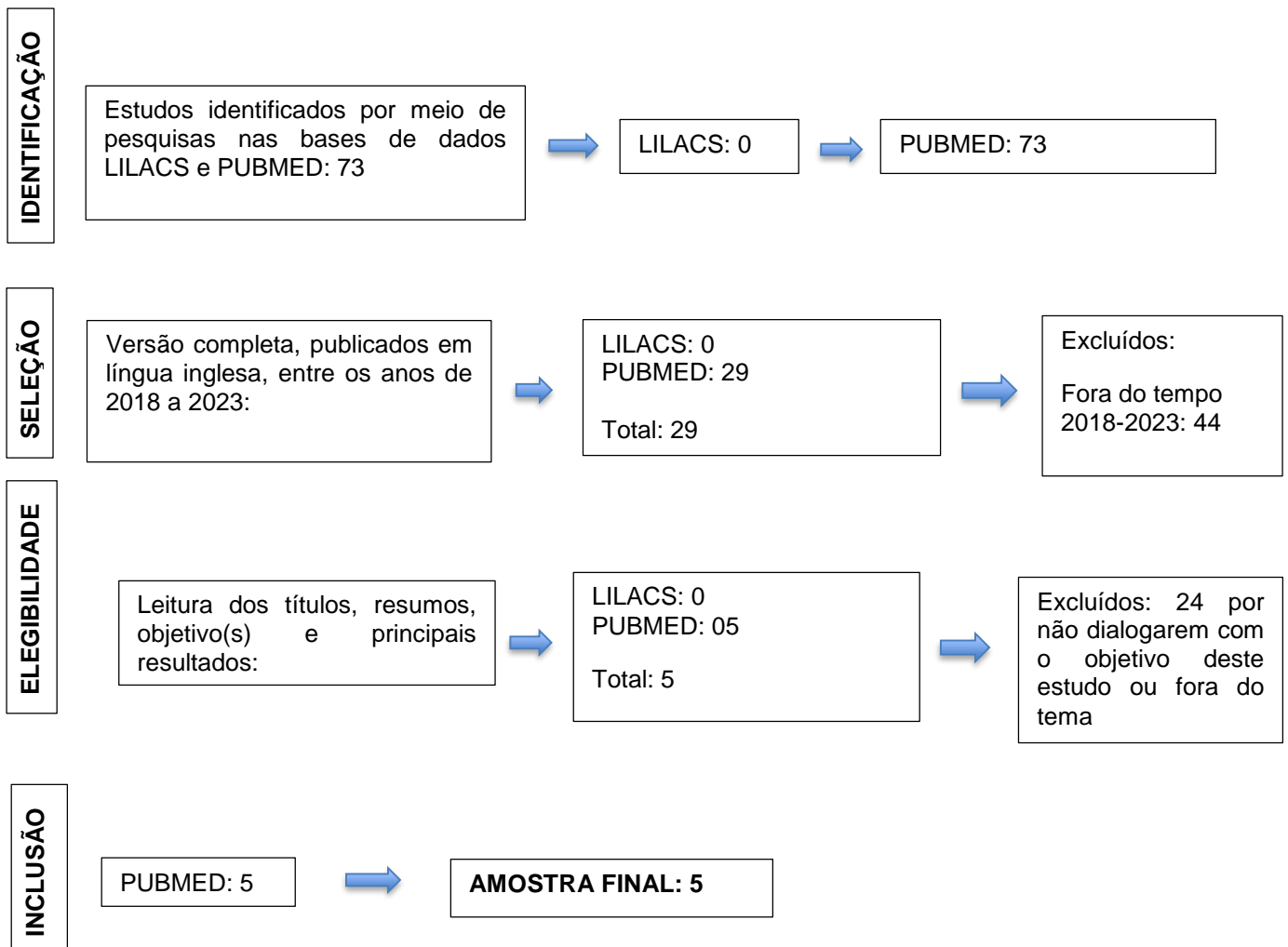
Esses dados devem ser levados em consideração, visto que o diabetes continua como um constante desafio para a saúde em todo o mundo (IDF, 2019). Estudos também demonstraram consistentemente que níveis elevados de HbA1C em diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e insuficiência cardíaca estão associados a uma maior taxa de mortalidade (SEFEROVIC PM, et al., 2018). Estudos sugerem que a relação entre mortalidade e os níveis de HbA1c (hemoglobina glicada) em pacientes com diabetes e IC parece ter uma forma de U, ou seja, pacientes com valores em extremos, tanto mais baixos como mais altos de HbA1c podem ter um risco maior de mortalidade. O menor risco de morte foi observado em pacientes com níveis de HbA1c em torno de 7% (MCALISTER FA, et al., 2020).

Além disso, independentemente da presença de fatores de risco basais a maior variabilidade na HbA_{1c} foi associada a um maior risco de IC. Outros estudos mostram que o diabetes está independentemente associado a um maior risco de morte e readmissão em comparação a pacientes com IC que não têm diabetes. Essa associação independente entre diabetes e maior risco de complicações pode indicar que o DM2 desempenha um papel importante na progressão da doença cardíaca e na resposta ao tratamento, de modo que os indivíduos com ambas comorbidades precisam de um cuidado mais intensivo e personalizado para reduzir os riscos de complicações graves (SEGAR MW, et al., 2020). Portanto, o presente estudo objetiva avaliar a abordagem do controle glicêmico em pacientes com insuficiência cardíaca e diabetes mellitus tipo 2 associado.

MÉTODOS

O presente artigo trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo integrativa de dados, sendo guiado pela seguinte questão norteadora: “Quais são as evidências científicas disponíveis sobre a abordagem do controle glicêmico em pacientes com insuficiência cardíaca e diabetes tipo 2 associado”?

Figura 1 – Fluxograma de identificação e seleção dos artigos.



Fonte: Rocha LTS, et al., 2024.

Durante o processo de revisão da literatura para obtenção de um painel dos principais indicadores utilizou-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): heart failure; Type 2 diabetes mellitus; glycated hemoglobina; adults; heart disease, durante o período de 2018 a 2023. Foram definidos como critérios de inclusão os artigos completos, disponíveis no idioma inglês, com resumos disponíveis nas bases de dados:

Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed. Além dos artigos encontrados com os descritores citados fizemos uma busca nas referências dos artigos pré-selecionados para garantir que todos os temas e artigos contemplassem o tema dentro da revisão.

O critério de exclusão baseou-se em artigos que não apresentassem o tema abordado, periódicos que não fornecessem texto completo e artigos fora do espaço tempo determinado. Posteriormente foi realizada uma pré-seleção mediante a leitura de títulos, resumos, objetivo(s) e principais resultados, a fim de selecionar as pesquisas que respondessem à questão norteadora.

Logo em seguida, foram considerados os trabalhos cujo teor do conteúdo estava relacionado com o tema proposto, totalizando 5 artigos, sendo os 05 encontrados no PUBMED, nenhuma busca foi encontrada no LILACS com os descritores usados. Os achados que dialogavam diretamente com o tema somaram-se em 5 artigos, conforme a **Figura 1**.

RESULTADOS

O resultado das buscas foi organizado em um quadro síntese, contendo autor(es), ano de publicação, objetivo do estudo e principais conclusões.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre as evidências científicas que tratam da abordagem do controle glicêmico em pacientes com insuficiência cardíaca e diabetes tipo 2 associado:

N	Autores (Ano)	Objetivo do estudo	Principais achados
1	Segar MW, et al. (2020)	Avaliar as associações entre mudança da glicemia com o risco de insuficiência cardíaca (IC) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2).	Eventos hipoglicemiantes também estiveram relacionados ao maior risco de IC, o que sugere que o controle glicêmico rigoroso pode por vezes estar associado a um pior resultado cardiovascular.
2	Petrie MC, et al. (2020)	Avaliar os efeitos da dapagliflozina em pacientes com ICDS com e sem diabetes.	A dapagliflozina demonstrou eficácia na redução da morbimortalidade cardiovascular em pacientes que sofrem de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, independentemente da presença de diabetes
3	Mcalister FA, et al. (2020)	Avaliar a relação entre hemoglobina glicada e desfechos cardiovasculares em um ensaio randomizado controlado por placebo.	No estudo feito com a análise secundária com participantes do estudo TECOS Foi observado uma relação em forma de U entre os níveis de HbA 1c basal e a incidência de insuficiência cardíaca. No entanto, houve um ponto de inflexão em torno de uma HbA1c de 7%, indicando que níveis de HbA 1c nesta faixa estavam associados a eventos positivos
4	Inzucchi SE, et al. (2020)	O objetivo do estudo foi avaliar a associação de hipoglicemia grave com insuficiência cardíaca incidente em indivíduos com diabetes tipo 2.	Pacientes diabéticos expostos a hiperglicemia grave possuem maior risco de desenvolver IC incidente, independentemente de outros fatores de risco para IC. O uso dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) e antagonistas do receptor de peptídeos semelhantes ao glucagon (ARs de GLP-1) previnem a hipoglicemia resultando em efeitos cardioprotetores.
5	Jürgens M, et al. (2021)	Avaliar os efeitos da empagliflozina na reserva de fluxo miocárdico, em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com alto risco de doença cardiovascular.	Os bloqueadores do cotransportador de sódio-glicose 2 diminuem morbidade por insuficiência cardíaca e a ocorrência de morte cardiovascular, embora os mecanismos envolvidos ainda não tenham sido completamente elucidados.

Fonte: Rocha LTS, et al., 2024.

DISCUSSÃO

Mecanismos de disfunção cardíaca e alteração do metabolismo energético na IC causado pelo diabetes

A insuficiência cardíaca e o diabetes mellitus tipo 2 são doenças altamente prevalentes, que com frequência estão presentes no mesmo indivíduo. Essas patologias estão intrinsecamente correlacionadas, de modo que a relação entre as duas é mútua, ou seja, pacientes com DM tipo 2 apresentam risco elevado de desenvolver IC e o mesmo acontece na relação inversa: a IC aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes (DUNLAY SM, et al., 2019). Indivíduos que sofrem de diabetes tipo 2 (DT2) e insuficiência cardíaca (IC) possuem um risco de mortalidade duas vezes maior e um risco aproximado de cinco vezes maior de serem hospitalizados devido à IC. A IC é uma complicação frequente do DT2 devido à interação de disfunções microvasculares e macrovasculares, à prevalência de doenças renais e ao impacto da resistência à insulina nos cardiomiócitos (MCALISTER FA, et al., 2020).

Nos pacientes diabéticos a frequência de insuficiência cardíaca é significativamente maior, de duas a quatro vezes, devido à presença de resistência à insulina associada a insuficiência cardíaca. Essa resistência à insulina é mediada por processos neuro-hormonais e pelo excesso de atividade do sistema nervoso simpático (SNS), resultando em vasoconstrição, menor captação e produção de insulina pelo pâncreas e inflamação, o que aumenta a suscetibilidade ao desenvolvimento de diabetes (PALAZZUOLI A e IACOVIELLO M, 2022). Estudos demonstram que o diabetes é fator de risco independente para desenvolver insuficiência cardíaca com chances aumentadas em duas vezes nos homens e cinco vezes nas mulheres. Além disso, pacientes com ambas as condições têm morbimortalidade superior comparados em indivíduos sem diabetes ou insuficiência cardíaca (PETRIE MC, et al., 2020).

O conjunto de alterações desencadeadas pelo diabetes mellitus no sistema cardiovascular foi denominado como cardiomiopatia diabética. A fisiopatogenia da cardiomiopatia diabética envolve anormalidades que têm como bases a hiperglicemia, a resistência sistêmica à insulina e sua sinalização cardíaca prejudicada. Inicialmente essa condição é assintomática, porém é um período em que ocorre anormalidades estruturais e funcionais no miocárdio, como processo fibrótico, hipertrofia, diminuição da complacência do ventrículo esquerdo (VE) e disfunção nos sinalizadores celulares. No estágio seguinte, a cardiomiopatia diabética avança com remodelamento cardíaco e progressão da disfunção diastólica e início do aparecimento clínico da insuficiência cardíaca. A disfunção diastólica e sistólica pode coexistir, culminando em depleção da fração de ejeção, VE aumentado e disfunções no tempo de ejeção e enchimento cardíaco. Tais alterações funcionais e estruturais são advindas de anormalidades na expressão de proteínas responsáveis pela contração cardíaca, devido, dentre outros fatores, o sequestro ineficiente no retículo sarcoplasmático de cálcio, considerado um importante contribuidor para o desenvolvimento da disfunção diastólica cardíaca (JIA G, et al., 2018).

Na cardiomiopatia diabética, as alterações cardíacas estão atreladas, principalmente, ao metabolismo disfuncional da glicose. Existe uma diminuição da captação de glicose do sarcolema para o miocárdio devido a menor expressão dos transportadores de glicose tipo 1 e tipo 4 no miocárdio, isso implica em defeitos na contratilidade e função cardíaca, com desenvolvimento de disfunção sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. Além disso, devido às altas taxas de AGL e oxidação destes, ocorre inibição da glicólise e oxidação da glicose que seria utilizada como fonte energética no coração. Dessa forma, no diabético, o miocárdio adota a oxidação de AGL em detrimento da oxidação de glicose como substrato energético. Entretanto, apesar de ser uma adaptação metabólica para suprir a demanda de geração contínua de ATP, esse mecanismo resulta em consequências negativas a longo prazo, com redução da capacidade e eficiência cardíaca e diminuição das reservas de energia. A beta-oxidação de AGL fornece menos fosfatos de alta energia, o que torna essa via metabólica menos eficiente, aumentando os riscos de disfunção cardíaca (QUINAGLIA T, et al., 2019).

Influência da escolha terapêutica do diabetes mellitus no risco cardiovascular

Estudos recentes descobriram que certos medicamentos para redução da glicose aumentam o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes com diabetes tipo 2. A taxa de hospitalizações por

insuficiência cardíaca é aproximadamente duas vezes maior em indivíduos com diabetes em comparação com aqueles sem diabetes. Além disso, o controle simultâneo de múltiplos fatores de risco parece reduzir, mas não eliminar, o risco excessivo de hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes com diabetes tipo 2 (INZUCCHI SE, et al., 2020).

Determinados medicamentos redutores de glicose, como as tiazolidinedionas, podem aumentar o risco de desenvolver insuficiência cardíaca. Diversos estudos observacionais e randomizados confirmaram eventos cardiovasculares adversos com a Rosiglitazona ou Pioglitazona em pacientes diabéticos, incluindo o aumento do risco de desenvolver IC em comparação com o placebo. Quanto aos inibidores da DPP-4, ainda não há um consenso entre os estudos que determine o uso com segurança cardiovascular desses medicamentos. Ensaio com a saxagliptina evidenciaram aumento do risco de hospitalização por IC, não sendo recomendadas na terapêutica de pacientes com DM e com risco aumentado de IC. No estudo EXAMINE (*Examination of Cardiovascular Outcomes With Alogliptin Versus Standard of Care*), a alogliptina também aumentou risco de IC, mas de forma menos significativa quando comparado ao placebo (DUNLAY SM, et al., 2019).

Entretanto, estudos que envolveram o restante dessa classe revelaram efeito neutro, não ocorrendo aumento estatisticamente significativo no risco de hospitalização por IC em comparação com placebo. Portanto, tendo em vista que não há dados suficientes de que os inibidores da DPP4 ofereçam benefícios cardiovasculares, seu uso não é recomendado em pacientes com IC (MARX N, et al., 2023). Não obstante ao surgimento de diversos novos agentes antidiabéticos, as sulfonilurêias mantêm-se como um dos medicamentos mais prescritos globalmente, graças à sua eficácia comprovada na redução da glicose, aos custos acessíveis e à extensa experiência clínica ao longo do tempo (MONTVIDA O, et al., 2018). Fitchett D, et al. (2020) também enfatizou que a utilização de medicamentos como as sulfonilureias e insulina na terapêutica do diabetes mellitus tipo 2 levam a eventos cardiovasculares adversos, consequentes da vulnerabilidade a maior exposição de eventos de hipoglicemia.

Além disso, em um estudo envolvendo pacientes com diabetes tipo 2 que iniciaram monoterapia com sulfonilurêias, tanto de alta afinidade (como gliburida e glipizida) quanto de baixa afinidade (como gliclazida e glimepirida) para os canais de potássio mitocondriais cardíacos sensíveis ao ATP, foi apresentado que as sulfonilurêias de alta afinidade desses canais estavam associadas a um aumento no risco de eventos cardiovasculares maiores (MACE) em comparação com as sulfonilurêias de baixa afinidade (WANG MT, et al., 2022).

Por outro lado, os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), medicamentos que inicialmente foram desenvolvidos como tratamento para indivíduos com diabetes tipo 2, previnem a reabsorção da glicose filtrada e reduzem os níveis de glicose no sangue, aumentando a excreção urinária (PETRIE MC, et al., 2020).

Os inibidores de SGLT2 podem diminuir o risco de insuficiência cardíaca. Isso ressalta a importância de considerar os efeitos cardiovasculares dos medicamentos utilizados no tratamento da diabetes, pois alguns deles podem ter um impacto negativo ou positivo na saúde cardíaca (INZUCCHI SE, et al., 2020).

Os bloqueadores do cotransportador de sódio-glicose 2 diminuem morbidade por insuficiência cardíaca e a ocorrência de morte cardiovascular, embora os mecanismos envolvidos ainda não tenham sido completamente elucidados (JÜRGENS M, et al., 2021). Estudos mostram que os SGLT2 podem apresentar benefícios no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), mesmo em pacientes sem diabetes. No entanto, é importante destacar que outros tratamentos complementares são necessários para a ICFEr (MCALISTER FA, et al., 2020).

De acordo com o estudo EMPA-REG OUTCOME, a empagliflozina, um medicamento utilizado para tratar o controle glicêmico em adultos com diabetes tipo 2, demonstrou consistentemente um efeito cardioprotetor, independentemente dos níveis de controle dos fatores de risco. Esse estudo histórico foi o primeiro a mostrar que a empagliflozina reduz o risco de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco com diabetes tipo 2, e também foi o primeiro medicamento redutor de glicose a receber uma indicação para reduzir a mortalidade cardiovascular. Além disso, a empagliflozina reduziu em 35% o risco de hospitalização por insuficiência

cardíaca e eventos cardiovasculares adversos como infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e morte CV em 14% (INZUCCHI SE, et al., 2020).

Controle glicêmico

Segar MW, et al. (2020) mostrou em seu estudo que o aumento da HbA1c (hemoglobina glicada) esteve diretamente relacionado a uma elevação do risco de insuficiência cardíaca, tanto na taxa resultante de uma diminuição $\geq 10\%$, como do aumento $\geq 10\%$ referente a HbA1c. Independentemente da presença de fatores de risco basais, a maior variabilidade na HbA1c foi associada a um maior risco de IC.

Em um estudo feito com a análise secundária de 14.656 participantes do TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin*) foi demonstrado que os pacientes os quais iniciaram o estudo com HbA1c entre 7,0–7,4%, cursaram com menores taxas de insuficiência cardíaca hospitalar e morte por todas as causas. Foi observado que houve uma relação em forma de U entre os níveis de HbA 1c basal e a incidência de insuficiência cardíaca hospitalar ou morte por todas as causas. Quando a HbA 1c era examinada como uma variável contínua, os níveis mais baixos e mais altos de HbA 1c estavam atrelados a um maior risco de insuficiência cardíaca hospitalar ou morte por todas as causas. No entanto, houve um ponto de inflexão em torno de uma HbA 1c de 7%, indicando que níveis de HbA 1c nesta faixa estavam associados a menos eventos adversos (MCALISTER FA, et al., 2020).

Segar MW, et al. (2020) faz menção a estudos que mostraram que a hiperglicemia crônica em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) está relacionada a um elevado risco de insuficiência cardíaca (IC). No entanto, ensaios clínicos randomizados em grande escala não encontraram redução no risco de IC com o controle glicêmico intensivo. Isso pode ser atribuído, em parte, à ocorrência de hipoglicemia. A hipoglicemia gera efeitos sistêmicos que são deletérios ao sistema cardiovascular, como resposta a esses eventos, vias de estresse metabólicas são acionadas, tendo como agentes principais a ativação do sistema nervoso simpático e simpático-adrenal, os quais são responsáveis pelo aumento da frequência cardíaca, contratilidade e débito cardíaco, secreção de catecolaminas, disfunção endotelial e eventos pró-trombóticos. Também são observados distúrbios eletrofisiológicos e eletrocardiográficos que podem culminar em anormalidades da condução cardíaca (AMIEL SA, et al., 2019).

A hipoglicemia é uma complicação comum do tratamento da diabetes e está associada a um maior risco de eventos vasculares e de morte. Esse risco é especialmente elevado em pacientes com diabetes tipo 2 de longa data, que tenham função renal comprometida e que estão em tratamento com vários medicamentos, como sulfonilureias e insulina. Vários mecanismos, como ativação adrenérgica e disfunção autonômica, podem ligar a hipoglicemia aguda a problemas no sistema cardiovascular. Esses problemas incluem arritmias, formação de coágulos, falta de oxigenação no miocárdio e efeitos negativos na microcirculação sanguínea. No entanto, é importante destacar que mais estudos são necessários para entender completamente essa associação (FITCHETT D, et al., 2020).

A medição da glicemia apenas uma vez pode não refletir a exposição crônica à glicose e o risco cardiovascular. Dessa forma, a variabilidade glicêmica de longo prazo, que é uma medida das flutuações na glicemia ao longo do tempo, tem sido vista como um marcador prognóstico alternativo no DM2, e esta oscilação está associada a eventos cardiovasculares adversos, doença renal e mortalidade em pacientes com DM2. Quanto a variedade da glicemia, houve a constatação de que a maior alteração a longo prazo dessa medida teve como consequência o maior risco de eventos cardíacos adversos, incluindo isquemia aguda e IC (SEGAR MW, et al., 2020).

Entretanto, quanto ao controle da glicose em indivíduos diabéticos com elevado risco CV, a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) enfatiza que esta ainda é uma área complexa que precisa ser mais explorada. As evidências atuais sugerem que é necessário adotar várias abordagens para tratar essa condição, incluindo ajustar os objetivos de HbA1c de acordo com as características individuais do paciente, evitar episódios de hipoglicemia e reduzir a variabilidade dos níveis de glicose. Em outras palavras, é importante considerar diferentes medidas para controlar a glicose de forma personalizada, minimizando os riscos de baixa de açúcar no sangue e buscando manter um nível adequado e estável (MARX N, et al., 2023).

Long C, et al. (2020), em seus resultados da análise do estudo ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), mostrou que as estratégias de controle glicêmico intensivo em pacientes com diabetes resultaram em maior risco de hipoglicemia e que essas estratégias mediaram a variação tanto de HbA1c como da glicemia em jejum, sugerindo que nesses pacientes é necessária maior atenção, mesmo que haja valores aceitáveis de HbA1c e glicose plasmática de Jejum (FPG). Essa pesquisa ressalta que ainda não há um consenso sobre o impacto clínico da variabilidade glicêmica, apesar de outros estudos mostrarem uma associação da variação da glicemia de jejum com o risco de eventos cardiovasculares adversos. Além disso, no âmbito clínico, o acompanhamento com o paciente diabético é centrado na análise, em grande parte, da HbA1c, não havendo tanta atenção para a investigação e implicações da variabilidade da HbA1c.

Em análise, sugere-se que ainda não há consenso sobre a meta ideal de controle do nível de HbA1c para prevenir a insuficiência cardíaca em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) sem doença vascular existente. A questão em aberto é se diferentes níveis-alvo de HbA1c podem ter impactos diferentes na prevenção primária da insuficiência cardíaca (MCALISTER FA, et al., 2020).

Portanto, percebe-se que nos pacientes com IC e DM2 o controle rigoroso da hemoglobina glicada e da glicemia pode resultar em desfechos cardiovasculares adversos. Enquanto a hipoglicemia gera efeitos não benéficos como a ativação de via simpática e distúrbios endoteliais e pró-trombóticos, a hiperglicemia também repercute em alterações sistêmicas adversas, com ativação da cascata de processos inflamatórios, produtos resultantes da glicação, ativação do sistema nervoso simpático, os quais tornam-se um fator lesivo para o miocárdio, devido a elevação de radicais livres e oxidantes, que diminuem o óxido nítrico e prejudicam a função endotelial (ZAVERI MP, et al., 2020). Diante disso, fica evidente que diversos estudos na literatura demonstram que os níveis não otimizados de HbA1C estão correlacionados com eventos desfavoráveis no desfecho clínico, estando associados à maior mortalidade cardiovascular (SEFEROVIC PM, et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante o exposto, considera-se que a associação entre insuficiência cardíaca e diabetes implica em piores desfechos cardiovasculares e aumento da morbimortalidade. Dessa forma, o controle dos níveis glicêmicos tem se mostrado um importante parâmetro na redução de morte e hospitalização cardiovascular. Os estudos apresentados mostraram que o controle rigoroso da hemoglobina glicada não trouxe desfechos clínicos satisfatórios na redução da mortalidade por IC. Em relação ao tratamento medicamentoso antidiabético, estudos evidenciaram os benefícios cardioprotetores dos inibidores do cotransportador- sódio- glicose no tratamento da insuficiência cardíaca. Entretanto, é necessário que estudos futuros sejam realizados para avaliação de outros fatores envolvidos com o controle glicêmico para uma melhor elucidação de pontos que não ficaram bem definidos.

REFERÊNCIAS

1. AMIEL SA, et al. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2019; 7(5): 385-396.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Estratégia de Saúde Cardiovascular: instrutivo para profissionais e gestores da Atenção Primária à Saúde. 2022. Disponível em: <https://www.aps.saude.gov.br>. Acessado em: 13 de novembro de 2022.
3. DUNLAY SM, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*, 2019; 140(7): e294.
4. FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES. Atlas de Diabetes da IDF, 9ª edição, 2019. Acessado em 14 de novembro de 2023. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org>. Acessado em: 13 de novembro de 2022.
5. FITCHETT D, et al. Relationship between hypoglycaemia, cardiovascular outcomes, and empagliflozin treatment in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *European Heart Journal*, 2020; 41(2): 209-217.

6. INZUCCHI SE, et al. Cardiovascular benefit of empagliflozin across the spectrum of cardiovascular risk factor control in the EMPA-REG OUTCOME trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2020; 105(9): 3025-3035.
7. JIA G, et al. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circulation research*, 2018; 122(4): 624-638.
8. JÜRGENS M et al. Effects of empagliflozin on myocardial flow reserve in patients with type 2 diabetes mellitus: the SIMPLE study. *Journal of the American Heart Association*, 2021; 15: e-020418.
9. KENNY HC e ABEL E. Heart failure in type 2 diabetes mellitus: impact of glucose-lowering agents, heart failure therapies and new therapeutic strategies. *Circulation research*, 2019; 124(1): 121-141.
10. LONG C, et al. Association of long-term visit-to-visit variability of HbA1c and fasting glycemia with hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in endocrinology*, 2022; 13: e-975468.
11. MARX N, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart J*, 2023; 44(39): 4043-4140.
12. MCALISTER, FA. et al. Association between glycated haemoglobin levels and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a secondary analysis of the TECOS randomized clinical trial. *European journal of heart failure*, 2020; 22(11), 2026-2034.
13. MONTVIDA O, et al. Long-term trends in antidiabetes drug usage in the U.S.: real-world evidence in patients newly diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41: 69–78.
14. PALAZZUOLI A e IACOVIELLO M. Diabetes leading to heart failure and heart failure leading to diabetes: epidemiological and clinical evidence. *Heart Failure Reviews*, 2023; 28(3): 585-596.
15. PEDROSA HC, et al. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. 2019.
16. PETRIE MC, et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *Jama*, 2020; 323(14): 1353-1368.
17. QUINAGLIA T, et al. Diabetic cardiomyopathy: factual or factoid?. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2019; 65: 61-69.
18. SEFEROVIĆ PM, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*, 2018; 20(5): 853-872.
19. SEGAR MW, et al. Association of long-term change and variability in glycemia with risk of incident heart failure among patients with type 2 diabetes: a secondary analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care*, 2020; 43(8): 1920-1928.
20. WANG MT, et al. Association between specificity of sulfonyleureas to cardiac mitochondrial KATP channels and the risk of major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2022; 45(5): 1276-1287.
21. ZAVERI MP, et al. Diabetic cardiomyopathy as a clinical entity: is it a myth? *Cureus*, 2020; 12(10).