

## AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NO PACIENTE COM DIABETES MELITO

**Miguel Gus**  
**Flávio Danni Fuchs**

Doutor em Cardiologia pelo Instituto de Cardiologia do RS. Médico da Unidade de Hipertensão do Hospital de Clínicas de Poro Alegre  
Serviço de Cardiologia / Unidade de Hipertensão  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Ramiro Barcelos, 2350  
90.035-003, Porto Alegre, RS, Brasil  
Fone/FAX: 51-32224700  
e-mail: mgus@terra.com.br

### Introdução

Diabetes melito (DM) tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica (HAS) estão frequentemente associados. Hipertensos com DM tipo 2, comparados àqueles sem esta patologia, possuem um risco duas vezes maior de desenvolver eventos cardiovasculares<sup>1</sup>. Ao mesmo tempo, a prevalência de HAS em portadores de DM tipo 2 é maior do que na população em geral, em especial nos pacientes mais jovens.

A mortalidade cardiovascular tem diminuído de maneira progressiva nos EUA, no decorrer das últimas duas décadas, declínio atribuído, principalmente, ao melhor controle de alguns fatores de risco, como HAS, mas não a DM tipo 2<sup>2</sup>. Durante o mesmo período, a incidência de doença renal terminal tem aumentado progressivamente, em especial em indivíduos de raça negra<sup>3</sup>. Em 2000, 90000 indivíduos desenvolveram insuficiência renal crônica nos Estados Unidos e, hoje, a incidência de doença renal terminal é duas vezes maior do que há uma década<sup>4</sup>. DM tipo 2 ocorre em mais ou menos 6,5% da população norte-americana, sendo a causa em 40% dos casos de insuficiência renal terminal. Indicadores brasileiros apontam para um quadro similar<sup>5</sup>.

A análise crítica dos ensaios clínicos antigos e recentes sugere que os diuréticos em baixas doses devam ser as drogas de primeira linha no tratamento anti-hipertensivo da maioria dos pacientes hipertensos<sup>6,29</sup>. Isto se deve a sua eficácia em diminuir eventos cardiovasculares pelo menos similares a de outras opções, à baixa incidência de efeitos adversos, à comodidade posológica e ao baixo custo. A sinergia de HAS e DM tipo 2 na causação de doenças cardiovasculares e insuficiência renal, levantou a possibilidade de que alguns medicamentos pudessem ter utilidade preferencial em presença da associação considerada. Há poucos estudos demonstrativos desta preferência, sobretudo quanto à prevenção de desfechos clínicos primordiais ("hard endpoints").

Aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) têm sido atribuídos efeitos benéficos, independentes de sua ação anti-hipertensiva, como a preservação da função ventricular<sup>7</sup>. Também têm sido descritos, a partir de estudos experimentais e clínicos, efeitos na estabilização das placas ateroscleróticas, na diminuição da aterosclerose mediada pela angiotensina II, na ação anti-proliferativa sobre

a musculatura lisa vascular e um aumento da fibrinólise endógena<sup>8</sup>. Além disso, devido a sua ação vasodilatadora sobre a arteríola eferente glomerular, estes agentes exerceriam um efeito protetor renal independente de sua ação anti-hipertensiva<sup>9</sup>. Assim, a partir dessas características, os IECA, junto com antagonistas dos receptores de angiotensina II (ARA II), assumiram a primazia de indicação em pacientes hipertensos com DM tipo 2.

O atual entendimento sobre a relação entre os níveis pressóricos e o risco cardiovascular e a análise crítica dos ensaios clínicos que avaliaram os efeitos dos IECA e ARA II em indivíduos de alto risco, como pacientes com diabetes tipo II, indicam que o controle pressórico estrito, mais do que os efeitos desses medicamentos, seja o principal mecanismo de proteção cardiovascular.

### Relação entre pressão arterial e risco cardiovascular

O diagnóstico de hipertensão arterial foi predominantemente forjado em estudos de coorte, a partir da observação de que indivíduos com valores elevados de pressão arterial estavam sob risco aumentado de apresentar eventos decorrentes de doença isquêmica do coração, cérebro e circulação periférica. Em retrospectiva, por se observar que muitos pacientes com doença renal terminal também tinham pressão arterial elevada, se atribuiu igualmente essa condição a valores elevados de pressão arterial.

Análise conjunta de diferentes estudos populacionais avaliou de forma consistente a associação entre pressão arterial e risco cardiovascular<sup>10</sup>. Foram avaliados 61 grandes estudos de coorte, com 1 milhão de indivíduos sob risco (12,7 milhões de pessoas-ano), que apresentaram incidência de 56.000 mortes por evento cardiovascular. Por esta análise, se confirma que a associação entre pressão arterial e risco cardiovascular é contínua e exponencial, e começa em valores muito baixos de pressão arterial sistólica (115 mmHg) ou diastólica (75 mmHg) (figuras 4 e 5). Na figura 4, o eixo vertical tem transformação logarítmica, motivo pelo qual a associação se expressa por retas. Na figura 5, o eixo vertical é o real. Na figuras, se observa que o risco absoluto varia por faixa etária. Assim, indivíduos mais idosos, mesmo que sob risco relativo menos intenso (inclinação das retas), têm repercussão absoluta decorrente da elevação da pressão arterial de muito maior magnitude, pois partem de risco basal acentuadamente maior. Indivíduos sob risco aumentado de apresentar evento cardiovascular, como pacientes com diabetes ou com evento cardiovascular

prévio, têm risco equivalente ao dos indivíduos de faixas etárias mais avançadas e, portanto, pequenas diminuições da pressão arterial encontradas em ensaios clínicos em pacientes com diabetes podem resultar em significativos benefícios absolutos.

### **Objetivos pressóricos no tratamento do paciente com hipertensão e diabetes melito tipo 2**

Em consonância com o risco cardiovascular aumentado em pacientes hipertensos com diabetes, o benefício absoluto observado no seu tratamento tem maior magnitude. Assim, torna-se evidente que reduções mais acentuadas de pressão arterial nestes pacientes traduzem-se por benefício clínico, origem da atual recomendação de reduzir a pressão arterial de pacientes com diabetes a valores inferiores a 130/80 mmHg<sup>11</sup>. Dois estudos, basicamente, fundamentam esta conduta. No UKPDS 38<sup>12</sup> pacientes alocados a pressão-alvo inferior a 150/85 mmHg tiveram menor incidência de eventos decorrentes do diabetes. No estudo HOT<sup>13</sup>, análise de subgrupo demonstrou menor incidência de eventos em pacientes em que se tentou reduzir a pressão arterial diastólica a menos de 80 mmHg.

### **Análise crítica dos ensaios clínicos de justificam o uso de IECA e ARA-II como primeira escolha em diabéticos tipo 2**

A primeira evidência do benefício dos IECA em pacientes diabéticos data do início da década de 90, com os resultados de um ensaio clínico com 400 pacientes com diabetes tipo I e proteinúria, sendo, em sua maioria, hipertensos<sup>14</sup>. A utilização de até 75 mg de captopril ao dia, quando comparada com a de placebo, resultou em redução de quase 50% na incidência de morte, diálise ou transplante, em 4 anos (10 pacientes em cada 100 tratados com a droga, NNT de 10). Houve pequena redução da pressão arterial no grupo tratado, mas os resultados não foram atribuídos a este efeito. Este estudo não comparou o IECA com um anti-hipertensivo tradicional nem foi realizado em pacientes com DM tipo 2, situação mais corriqueira no atendimento de pacientes hipertensos.

O ramipril se mostrou superior a placebo na prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos no estudo MICRO-HOPE<sup>15</sup>. Aproximadamente, 50% eram hipertensos e 35% tinham microalbuminúria. Houve uma diminuição significativa de 22% na incidência de infarto do miocárdio, de 33% de acidente vascular encefálico (AVE), de 37% de morte cardiovascular, 24% na mortalidade total e 24% na ocorrência de nefropatia. Segundo os autores, as diferenças de pressão arterial entre os dois grupos não seriam suficientes para explicar tais diferenças. No entanto, em uma pequena amostra de pacientes do mesmo estudo, com vasculopatia periférica, em que foi utilizada a monitorização ambulatorial de pressão arterial, identificou-se diferença significativa da pressão arterial entre os grupos que receberam ramipril e placebo. Esses achados levaram os mesmos autores do estudo HOPE<sup>16</sup> a afirmarem que muito do efeito positivo do ramipril poderia ser atribuído à ação anti-hipertensiva do ramipril.

No clássico estudo UKPDS, um braço comparou beta-bloqueador, atenolol, com inibidor da ECA, captopril, na prevenção de desfechos associados ao diabetes, mostrando a equivalência entre os agentes<sup>17</sup>. A comparação de IECA com atenolol foi também testada em um sub-estudo do LIFE em 1195 pacientes hipertensos e diabéticos com hipertrofia

ventricular esquerda. Após seguimento médio de 4 anos, houve um benefício absoluto, significativo, de 4% sobre a mortalidade cardiovascular no grupo que recebeu losartano<sup>18</sup>. Questiona-se a correção da escolha do atenolol, ao invés de diuréticos em baixa dose, no grupo de comparação, em estudo cuja faixa etária média situou-se acima de 65 anos, grupo etário em que betabloqueadores são, de maneira particular, ineficazes<sup>19</sup>.

Os antagonistas de receptores da angiotensina também se mostraram superiores a placebo ao prevenir a progressão de nefropatia diabética, alegadamente por mecanismo independente do anti-hipertensivo. No estudo RENAAL com 1513 pacientes, o losartano diminuiu em 28% a incidência de doença renal terminal. Mais de 90% dos pacientes usavam fármacos anti-hipertensivos e todos tinham proteinúria de pelo menos 500 mg/24 horas<sup>20</sup>. Assim como no estudo HOPE, não havia fármaco de comparação e os autores, do mesmo modo, atribuíram os resultados a um efeito independente da queda pressórica. O ibesartano foi comparado a amlodipina e placebo em 1715 pacientes<sup>21</sup>. O diagnóstico de hipertensão e proteinúria maior que 900 mg/24 horas eram critérios de inclusão. Houve benefício significativo na prevenção de progressão da insuficiência renal com o uso do ibesartano quando comparado a amlodipina ou placebo, aparentemente independente da ação anti-hipertensiva. A superioridade dos IECA sobre os bloqueadores do cálcio também havia sido demonstrada em ensaios clínicos anteriores<sup>22,23</sup>.

O ensaio BENEDICT, com 1204 pacientes diabéticos sem microalbuminúria, repete o mesmo padrão dos ensaios citados antes<sup>24</sup>. Nesse estudo, os pacientes foram randomizados para receber o IECA trandolapril, a associação de verapamil e trandolapril, verapamil isoladamente e placebo. Após seguimento de 3,6 anos, houve menor incidência de microalbuminúria nos dois primeiros grupos (trandolapril e verapamil: 5,7%; trandolapril: 6,0 %; verapamil: 11,9% e placebo: 10,0%). As médias da pressão sistólica e diastólica foram menores, de modo significativo, nos dois primeiros grupos (ao redor de 2 mmHg).

O conjunto desses estudos, que fundamentam a indicação de IECA ou ARA-II como agentes de primeira escolha em pacientes com diabetes tipo 2, incorrem em um de dois erros: a utilização de grupo placebo em pacientes de alto risco, como os diabéticos, esquecendo-se que pequenas reduções pressóricas resultam em benefícios absolutos significativos ou a escolha de um fármaco de comparação inadequado<sup>24</sup>.

O estudo NESTOR<sup>25</sup>, contrariamente aos estudos comentados, teve como objetivo testar a redução na microalbuminúria em pacientes com diabetes tipo 2, comparando a efetividade de dois agentes anti-hipertensivos com efeitos opostos no sistema renina-angiotensina - o diurético indapamina de liberação sustentada e o inibidor da enzima conversora da angiotensina enalapril. Foram incluídos pacientes 570 entre 35 e 80 anos com diabetes tipo 2, hipertensão primária e microalbuminúria persistente (valores entre 20 e 200 µg/min em pelo menos 2 de 3 coletas de 24 horas), randomizados para indapamina SR 1,5 mg ou enalapril 10 mg uma vez ao dia. Foram adicionados amlodipina, atenolol ou ambos para alcançar a pressão arterial alvo de 140/85 mmHg. Após 52 semanas de seguimento, ocorreu redução significativa da taxa albumina/creatinina de 35% e 39%, no grupo da indapamina e enalapril, respectivamente. Os resultados mostram equivalência entre os fármacos na redução da microalbuminúria (1,08; IC 95% 0,89 – 1,31). A redução na pressão arterial média foi semelhante entre os

grupos.

Outras evidências indicam que os diuréticos tiazídicos podem ter benefícios ao menos equivalentes no contexto específico da associação entre HAS e DM. A eficácia global de uma terapia baseada em diuréticos, observada no estudo SHEP, com pacientes com hipertensão sistólica isolada, ocorreu também no subgrupo de pacientes diabéticos<sup>1</sup>.

As possíveis vantagens dos efeitos pleiotrópicos dos IECA e ARA-II podem ser também questionadas frente aos resultados do ensaio clínico ALLHAT<sup>26</sup> com mais de 40000 pacientes, que comparou lisinopril e amlodipina com doses baixas de clortalidona. Aproximadamente 1/3 dos pacientes tinha DM tipo 2. Após seguimento de quase 5 anos não ocorreram diferenças significativas em relação à mortalidade total, mas o diurético foi superior ao IECA em relação à diminuição de eventos cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca e AVE. Não houve benefícios do IECA sobre a ocorrência de doença renal terminal. Esses efeitos não se modificaram na análise estratificada em diabéticos<sup>27</sup>. De maneira igual, em outra análise do estudo ALLHAT, lisinopril não apresentou vantagens em relação à clortalidona na preservação da função renal em pacientes com filtração glomerular diminuída<sup>28</sup>.

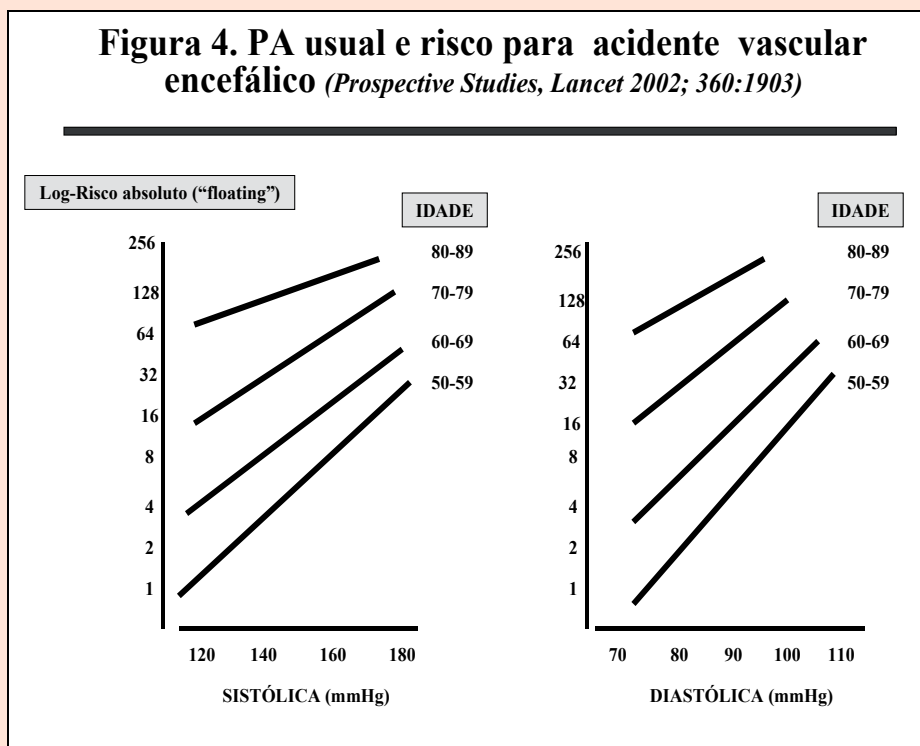
### Conclusões

Os riscos de elevação da pressão arterial em pacientes com diabetes melito são acentuados devido a seu risco basal

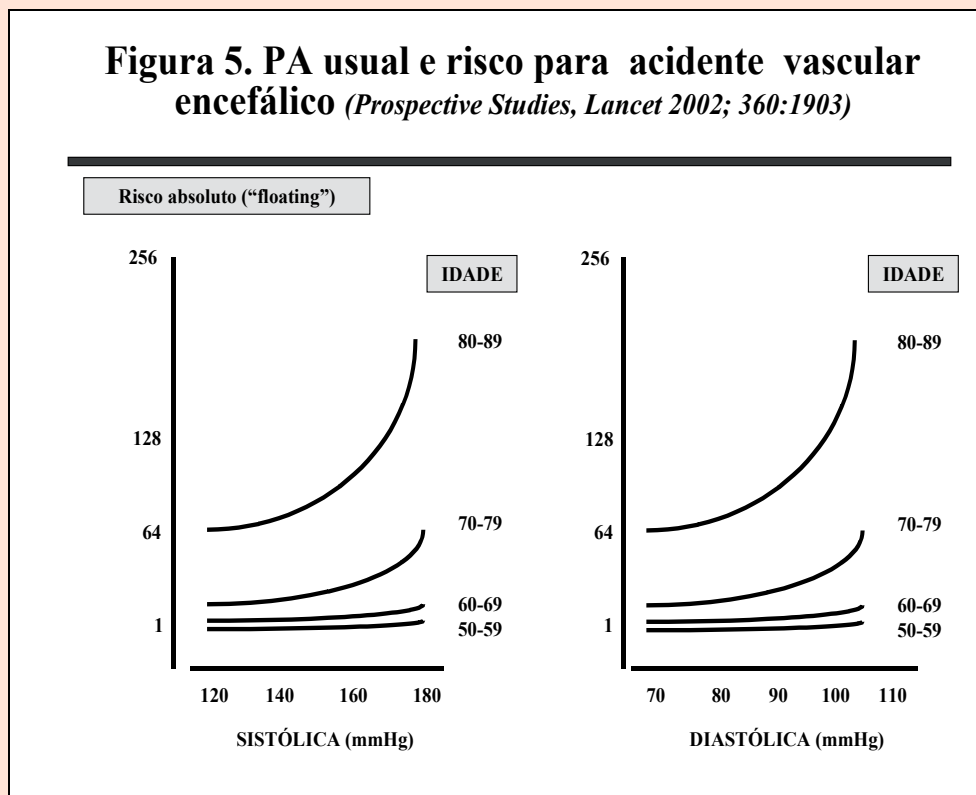
aumentado. O conjunto dos estudos comentados ainda não delimita com precisão se existe um tratamento anti-hipertensivo claramente superior para pacientes hipertensos com DM tipo 2. Os estudos mais recentes demonstraram que o pressuposto teórico de haver efeito intrínseco dos IECA e, de modo provável, dos ARA-II, independente da ação anti-hipertensiva, não se traduz por claras vantagens pela prevenção de desfechos primordiais. O controle pressórico rigoroso parece ser o objetivo principal. Portanto, tanto os diuréticos como os antagonistas do sistema renina-angiotensina (IECA ou ARAII) podem se constituir em primeiras opções nos pacientes sem sinais de nefropatia.

Em pacientes com nefropatia (microalbuminúria) estabelecida sugere-se que o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona pode exercer efeito protetor sobre a glomerulopatia, a despeito de ser observação de estudos controlados por placebo. Estudos comparados por agente ativo são raros e sem resultados homogêneos. Muitos pacientes diabéticos precisarão mais de um anti-hipertensivo, pois os valores a serem atingidos são mais baixos do que entre os pacientes não-diabéticos, sendo, nestes casos, cabível a associação de antagonistas do sistema renina-angiotensina com diuréticos ou betabloqueadores em uma segunda linha. Antagonistas do cálcio e outros vasodilatadores também poderão ser considerados em hipertensos severos.

**Figura 4. PA usual e risco para acidente vascular encefálico (Prospective Studies, Lancet 2002; 360:1903)**



**Figura 5. PA usual e risco para acidente vascular encefálico (Prospective Studies, Lancet 2002; 360:1903)**



#### Referências Bibliográficas:

1. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276:1886-1892.
2. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999; 281: 1291-1297.
3. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334:13-18.
4. Hostetter TH. Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2001; 345:900-912.
5. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31
6. Fuchs FD. Diuretics: again the first step in the treatment of most patients with hypertension. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2:244-248.
7. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients *Lancet* 2000; 355:1575-1579.
8. Lonn EM, Yusuf S, Jha P et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90:2056-2069.
9. Tolins JP, Raji L Antihypertensive therapy and progression of chronic renal disease. Are renoprotective drugs? *Semin Nephrol* 1991;11:538-548.
10. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-2571.
12. No authors listed. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317:703-13
13. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension:

- principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351:1755-1762
14. Lewis EJ, Hunsicker MD, Bain RP et. al.. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 32: 1456-1462.
15. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy, *Lancet* 2000; 355: 253-59.
16. Svensson P, Faire U, Sleight P, Yusuf S, Östergren J Comparative Effects of Ramipril on Ambulatory and Office Blood Pressures. a HOPE substudy. *Circulation* 2001;38: e28-e32.
17. No authors listed. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317:713-20.
18. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et. al. for the LIFE study group Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–10.
19. Fuchs FD. Losartan for cardiovascular disease in patients with and without diabetes in the LIFE study. *Lancet* 2002; 359: 2203
20. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist ibesartan in patients with nephropathy due type diabetes. *N Engl J Med*; 2001: 851-860.
21. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D et. al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Eng J Med* 2001; 345: 12:861-869
22. Estácio RO, Jeffers BW, Hiatt WR et. Al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Eng J Med* 1998; 338: 654-651.
23. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcomes results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
24. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP et. al. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2004;351:1941-51.
25. Marre M, Puig JG, K Franciszek et. al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR\* study *J Hypertens* 22:1613-1622.
26. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
27. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC et. al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 Diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) *Arch Intern Med.* 2005;165:1401-1409.
28. Rahman M, Pressel S,;. Davis BR et al. Renal Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Treated With an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or a Calcium Channel Blocker vs a Diuretic A Report From the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med.* 2005;165:936-946.
29. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS. Health outcomes associated with antihypertensives therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277:739-745.