

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NO DIABETE MELITO

Luciana Loss Reck
Cristiane Bauermann Leitão

EPIDEMIOLOGIA

A associação de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes melito (DM) é bastante comum. Estudos demonstram um risco 2,5 vezes maior de DM em pacientes hipertensos e a HAS afeta mais de 60% dos pacientes com DM tipo 2. No DM tipo 1, o desenvolvimento de HAS está relacionado com o surgimento de nefropatia diabética, sendo secundária à perda de função renal.

A associação de HAS com DM aumenta o risco de morte em 7,2 vezes, principalmente por causas cardiovasculares.

OBJETIVOS DO TRATAMENTO DA HAS NO DM

Diversos estudos já demonstraram os benefícios do tratamento da HAS em pacientes diabéticos com diminuição de desfechos micro- e macrovasculares. No United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), o controle intensivo da pressão arterial (PA), diminuiu em 32% as mortes relacionadas ao DM e em 37% as complicações microvasculares, primariamente retinopatia diabética. Estudos epidemiológicos demonstram que o risco associado à HAS aumenta progressivamente a partir de níveis tão baixos como 110/75 mmHg e, devido ao maior risco de eventos cardiovasculares em pacientes com DM e HAS associada, a maior parte das diretrizes recomenda que o ponto de corte para o diagnóstico e o objetivo do tratamento seja 130/80 mmHg e não 140/90 mmHg como no restante da população.

O estudo Hypertension Optimal Treatment (HOT) Trial, demonstrou benefício na redução da pressão arterial diastólica para valores menores que 80 mmHg com redução de eventos cardiovasculares e mortalidade. No estudo ACCORD, a redução da PA para um alvo menor que 120 mmHg levou à frequência menor de macroalbuminúria, acidente vascular cerebral (AVC) fatal e não fatal. Entretanto, também houve maior frequência de eventos adversos associados ao uso de antihipertensivos tais como hipotensão, hipocalcemia e diminuição da filtração glomerular, sem diferença em outros eventos cardiovasculares e mortalidade. Em outro estudo onde os pacientes foram analisados de acordo com o valor de PA que atingiram com o tratamento, não houve diferença na ocorrência de infarto agudo do

miocárdio (IAM) ou AVC não fatais e sugeriu-se uma tendência de aumento de mortalidade nos pacientes com PA sistólica abaixo de 130 mmHg. No entanto, apesar de haver dúvidas em relação ao alvo de PA nos pacientes com DM, ainda há pouca evidência de que a redução da pressão arterial a valores abaixo de 130/80 mmHg possa ter efeito deletério. Além disso, são bem definidos os benefícios do tratamento da HAS em pacientes diabéticos e, nesse momento, a recomendação ainda permanece de objetivar-se níveis de PA abaixo de 130/80 mmHg, desde que esse alvo seja atingido sem indução de efeitos colaterais maiores.

AVALIAÇÃO DO PACIENTE

Algumas características podem sugerir que a causa da HAS seja secundária, como piora da função renal após início de inibidores da enzima conversora da angiotensina (causa renovascular), história de cefaleia, palpitações e crises de ansiedade (feocromocitoma), hipocalcemia (hiperaldosteronismo), proteinúria (doença renal crônica) e obesidade centrípeta e estrias violáceas (Cushing). O Quadro 1 resume as causas mais comuns de HAS secundária e o screening indicado. Para investigação adicional das causas endócrinas de HAS dirija-se ao capítulo específico. Além disso, quando são necessárias mais do que três drogas em doses máximas para o manejo da HAS incluindo o uso de um diurético, também deve-se realizar investigação de causa secundária de HAS. Outras indicações para investigação incluem início abrupto de HAS grave ou em paciente abaixo de 35 ou acima de 55 anos.

Quadro 1- Causas mais comuns de HAS secundária e o screening indicado.

Causa	Exames de Screening
Hipertensão renovascular	Ecodoppler / angiorressonância de artérias renais
Feocromocitoma	Metanefrinas fracionadas urinárias
Síndrome de Cushing	Cortisolúria ou teste supressão com 1 mg de dexametasona
Hiperaldosteronismo primário	Relação aldosterona/atividade da renina plasmática
Doença renal crônica	Creatinina sérica

A monitorização arterial da pressão arterial (MAPA) é uma ferramenta útil para o diagnóstico de HAS e para monitorização do seu tratamento. Atualmente, a MAPA está

indicada para confirmação de HAS resistente ao tratamento, na suspeita de HAS do avental branco ou de episódios de hipotensão. Visto que os alvos de PA recomendados para o tratamento da HAS são mais baixos nos pacientes com DM do que na população em geral, o valor de normalidade na MAPA também é menor, sendo recomendado o alvo de <130/80 mmHg. Assim como nos pacientes hipertensos e sem DM, os valores de PA na MAPA se correlacionam melhor com o desenvolvimento de complicações crônicas em pacientes com DM. Um aspecto relevante é a elevada prevalência de indivíduos com HAS mascarada (PA normal no consultório e elevada na MAPA), sendo estimada em 30% dos pacientes com DM tipo 2. Por este motivo recentemente, têm-se debatido o uso da MAPA em todos os pacientes com DM, o que seria inviável do ponto de vista financeiro. Uma sugestão para a utilização racional da MAPA em pacientes com DM é o seu uso para pacientes com PA no consultório em uma faixa definida de valores nos quais a PA ambulatorial adiciona informação à medida da PA no consultório: $\geq 120/70$ e $< 140/90$ mmHg. Valores mais baixos estão associados a PA normal na MAPA, enquanto que valores mais elevados confirmam PA elevada na MAPA.

TRATAMENTO

MODIFICAÇÕES NO ESTILO DE VIDA

O efeito da dieta no tratamento da HAS foi avaliado no estudo Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), sendo associada à redução da PA em pacientes não diabéticos. Essa estratégia consiste em estimular a ingestão de frutas, vegetais, laticínios com baixo teor de gordura, além de restrição da quantidade de colesterol, gordura saturada e total. Além desta intervenção dietética, a redução da ingestão de sódio (< 1500 mg/dia), do peso corporal, do consumo de álcool, e o aumento da atividade física resultam em redução dos níveis pressóricos. Essas modificações no estilo de vida (MEV) devem ser estimuladas em pacientes diabéticos com HAS e, naqueles com PA entre 130-139/80-89 mmHg, podendo inclusive ser medida única inicial para o controle da PA. Recentemente o efeito da dieta DASH foi avaliado em pacientes com DM tipo 2 e a sua prescrição foi associada a redução significativa da PA sistólica e diastólica (~ -10 mmHg).

PRINCIPAIS CLASSES DE MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSIVOS

A escolha do medicamento anti-hipertensivo mais adequado para o tratamento de pacientes com DM deve considerar sua associação com redução de mortalidade e seu impacto nas complicações micro e macrovasculares, Além disto, os efeitos adversos de cada classe devem ser levados em consideração. Entretanto, a maioria dos pacientes

necessita mais de uma droga para obter controle adequado da PA, sendo comum o uso de mais do que três drogas.

Bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Vários estudos têm demonstrado um efeito benéfico adicional dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) além da redução da pressão arterial em pacientes com DM. O estudo HOPE demonstrou redução de mortalidade, AVC, IAM e complicações microvasculares com o uso de ramipril comparado com placebo, mesmo após ajuste para a diferença na pressão arterial. Outros estudos também mostraram resultados semelhantes, embora existam alguns resultados contrários. Esses medicamentos também apresentam efeito protetor em relação à prevenção e progressão da albuminúria em pacientes diabéticos. Além disso, não apresentam efeito deletério sobre o controle glicêmico ou lipídico, havendo evidência inclusive de melhora da glicemia e prevenção de DM2 com o uso de e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA). Por esses efeitos benéficos adicionais, os bloqueadores do SRAA são consideradas as drogas de primeira escolha para o tratamento da HAS em pacientes diabéticos pelas principais diretrizes nacionais e internacionais. No entanto, a discussão de qual fármaco seria mais adequado para o tratamento inicial de pacientes com DM é, na maioria das vezes, teórica visto que somente uma minoria dos pacientes terá sua PA normalizada apenas com 1 medicamento. É importante monitorar o potássio sérico e função renal 2 semanas após o início dessa classe de medicações.

Diuréticos

No estudo Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), que incluiu 15297 pacientes com DM, o uso de diuréticos tiazídicos foi comparado com IECA e ant do cálcio. A mortalidade nos três grupos foi semelhante, mas os pacientes randomizados para o uso do diurético apresentaram menor incidência de insuficiência cardíaca em comparação com os em uso dos demais fármacos. Além disto, neste estudo o uso de IECA foi associado com maior risco de desfechos combinados. No entanto, os diuréticos tiazídicos estão associados a aumento da resistência insulínica e piora do controle glicêmico em pacientes com DM, além de aumento de incidência de DM em pacientes hipertensos. Esses efeitos são mais proeminentes em doses altas e podem estar associados à hipocalcemia induzida pelo diurético. Entretanto, o pequeno aumento nos níveis glicêmicos observado (xxx mg/dl) não se associaram com aumento de mortalidade ou eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos com uso de diuréticos tiazídicos. Tradicionalmente, os diuréticos são considerados a segunda linha de tratamento da HAS, usados em baixa dose (equivalente a hidroclorotiazida 12,5 – 25 mg/d), mas o seu uso como

droga de primeira linha vem sendo discutido recentemente. Os diuréticos de alça são reservados para pacientes com taxa de filtração glomerular abaixo de 30 ml/min/1,73 m².

Betabloqueadores

Assim como os diuréticos, o uso de betabloqueadores está associado a aumento na incidência de DM e piora do controle glicêmico. Esse efeito se dá por vasoconstrição periférica que diminui a captação muscular de glicose e aumenta a resistência insulínica. Em um estudo, a associação de betabloqueador e tiazídico resultou em aumento de 0,8% na HbA1C comparado com uso de IECA e bloqueador dos canais de cálcio. Estudos com carvedilol, bloqueador dos receptores β e α_1 , não demonstram aumento da resistência insulínica com esse fármaco, demonstrando inclusive o contrário, provavelmente por seu efeito vasodilatador dependente de sua ação sobre receptores α_1 . Por outro lado, os betabloqueadores mostram efeitos cardioprotetores significativos em pacientes diabéticos com cardiopatia isquêmica estabelecida. Esse efeito se deve à sua ação antiarrítmica e anti-isquêmica principalmente. Essa classe de medicamentos pode ser utilizada como terceira ou quarta droga no tratamento dos pacientes com DM, mas tem indicação formal na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em pacientes com IAM prévio.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Os representantes não-diidropiridínicos (diltiazem e verapamil) não parecem ter efeito benéfico em relação às complicações vasculares em pacientes diabéticos, além do controle da PA, apesar de já ter sido descrito redução da proteinúria com uso de verapamil. Apesar de pequenos estudos terem sugerido aumento de eventos cardiovasculares em pacientes com DM, grandes estudos como o HOT e o ALLHAT não confirmaram esses achados. A associação de IECA com bloqueador do canal de cálcio mostrou, inclusive, diminuição de eventos cardiovasculares e progressão da doença renal crônica quanto comparado com a associação com hidroclorotiazida em pacientes hipertensos de alto risco, incluindo indivíduos diabéticos. Podem ser utilizados como terceira ou quarta droga no tratamento desses pacientes.

Vasodilatadores centrais e periféricos

Em geral são utilizados quando não se obtém controle adequado da HAS após instituição das outras classes de medicações. É necessário cuidado em relação a presença de neuropatia autonômica associada devido ao risco de hipotensão postural.

Bloqueador do receptor da aldosterona (espironolactona)

A associação de espironolactona ao esquema antihipertensivo leva a redução significativa de aproximadamente 25 mmHg na PAS e 10 mmHg na PAD, sendo uma droga a ser considerada como 4ª opção no manejo dos pacientes diabéticos principalmente em obesos. Uma metanálise demonstrou que a associação de espironolactona a bloqueadores do SRAA reduz a proteinúria quando comparado ao tratamento com bloqueadores do SRAA apenas. Deve-se monitorizar o potássio sérico pelo risco de hipercalemia principalmente quando em associação com bloqueadores do SRAA

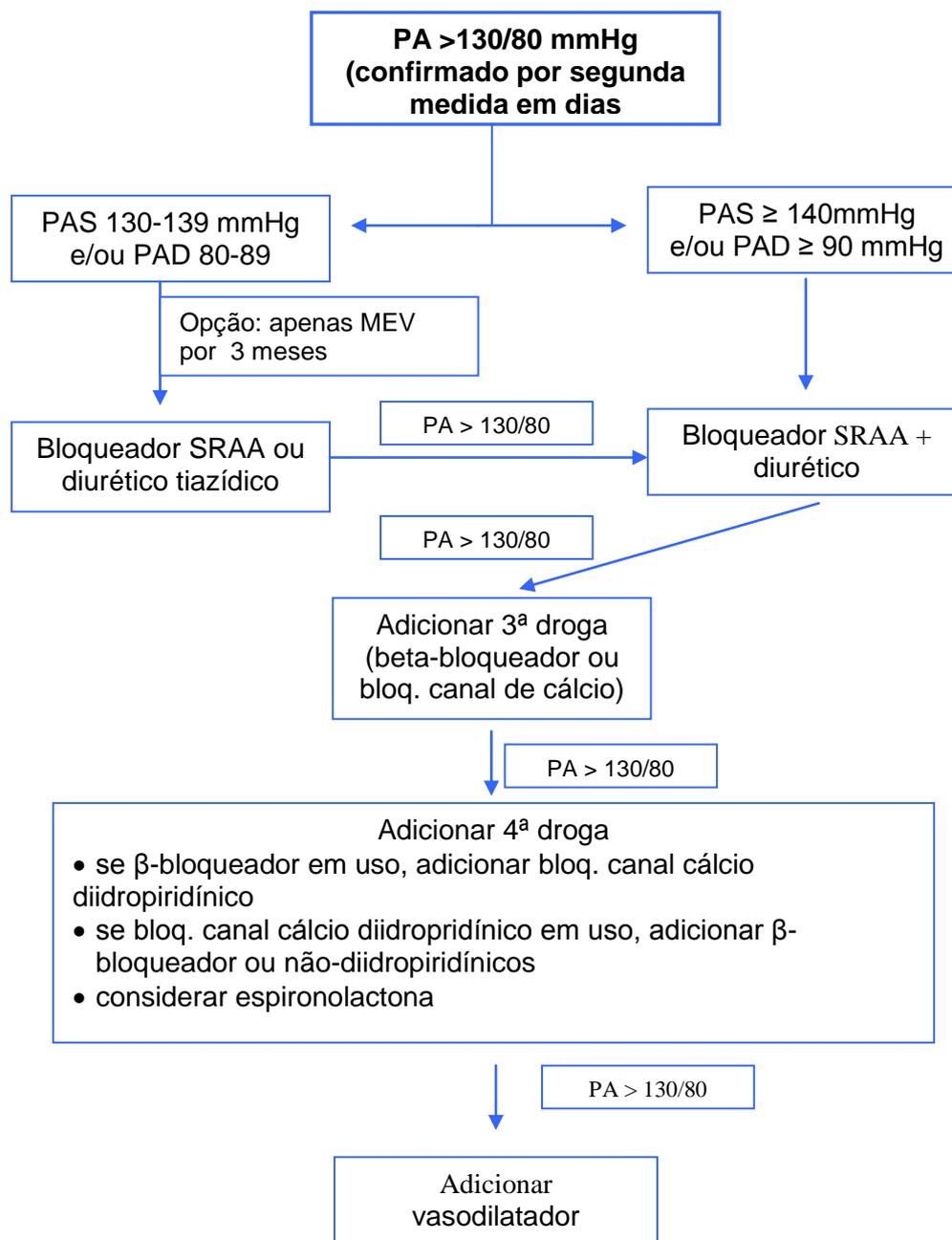


Figura. Fluxograma de tratamento da hipertensão arterial em pacientes com diabetes melito.

Classe	Dose diária (frequência)	Efeitos colaterais	Contraindicações/ precauções
Inibidores da ECA - captopril - enalapril - ramipril - lisinopril - benazepril	6,25 – 150 mg (2-3x/dia) 2,5 – 40 mg (1-2x/dia) 1,25 – 20 mg (1-2x/dia) 5 – 40 mg (1-2x/dia) 5 – 80 mg (1-2x/dia)	Tosse, angioedema, hipercalemia, leucopenia, icterícia colestática, toxicidade fetal, diminuição de paladar	Gestação, estenose de artéria renal bilateral, hipercalemia
Bloqueadores receptor All - losartan - valsartan - telmisartan - candesartan - olmesartan - irbesartan	25 – 100 mg (1-2x/dia) 80 – 320 mg (1x/dia) 40 – 80 mg (1x/dia) 4 – 32 mg (1-2x/dia) 20 – 40 mg (1x/dia) 150 – 300 mg (1x/dia)	Hipercalemia, angioedema (muito raro), toxicidade fetal	Gestação, estenose de artéria renal bilateral, hipercalemia
Espironolactona	6,25 – 400 mg (1-2x/dia)	Hipercalemia	Hipercalemia, TFG < 30 ml/min/1,73m ²
Bloqueadores dos canais de cálcio diidropiridínicos - anlodipina - nitrendipino - nifedipina retard	2,5 – 10 mg (1x/dia) 20 – 40 mg (1-2x/dia) 30 – 120 mg (1x/dia) 30 – 90 mg (1x/dia)	Cefaléia, edema periférico, refluxo gastroesofágico, hiperplasia de gengiva, taquicardia	Insuficiência cardíaca congestiva (ICC), bloqueio atrioventricular (BAV) de 2º ou 3º grau
Bloqueadores dos canais de cálcio não-diidropiridínicos - verapamil - diltiazem	80 – 480 mg (2-3x/dia) 30 – 90 mg (3-4x/dia)	Bradycardia, BAV, constipação, piora da função sistólica de VE, refluxo gastroesofágico, hiperplasia de gengiva	ICC, BAV de 2º ou 3º grau
Diuréticos tiazídicos - hidroclorotiazida - clortalidona - indapamida	6,25 – 50 mg (1x/dia) 6,25 – 25 mg (1x/dia) 1,25 – 5 mg (1x/dia)	Hipocalemia, hiponatremia, resistência insulínica com piora do controle glicêmico ou ocorrência de DM e hipertrigliceridemia	Gota
Diurético de alça - furosemida	20 – 160 mg (2x/dia)	Nefrite intersticial, hipocalemia	Encefalopatia hepática

Inibidores beta-adrenérgicos - propranolol - atenolol - metoprolol - carvedilol	40 – 180 mg (2x/dia) 25 – 100 mg (1x/dia) 25 – 150 mg (2x/dia) 6,25 – 50 mg (1-2x/dia)	Resistência insulínica com piora do controle glicêmico ou surgimento de DM, descompensação de ICC, broncoespasmo, BAV, pesadelos, claudicação, Steven-Johnson	Bloqueio atrioventricular, asma, abuso de cocaína e metanfetaminas
Inibidores alfa-adrenérgicos - doxazosina - prazosin	1 – 16 mg (1x/dia) 1 – 40 mg (2-3x/dia)	Hipotensão postural, tolerância a droga, edema periférico, ICC	Hipotensão postural, ICC e disfunção de VE
Vasodilatadores de ação central - clonidina - metildopa	0,2 – 1,2 mg (2-3x/dia) 250 – 1000 mg (2x/dia)	Boca seca, depressão, disfunção erétil - hipertensão de rebote com clonidina - anemia hemolítica e disfunção hepática com metildopa	Hipotensão postural
Vasodilatador periférico - hidralazina - minoxidil	25 -200 mg (2x/dia) 1,25 -100 mg (1x/dia)	Taquicardia reflexa, retenção hídrica - síndrome lúpus-like com hidralazina - hirsutismo e derrame pericárdico com minoxidil	Hipotensão postural

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Position Statement. Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2011; 34 (suppl 1):S11-S61..
- BEEL, D.S. Treatment of diabetic hypertension. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2009; 11: 433–444.
- BAKRIS, G.L.; SOWERS, J.R.; ASH Position Paper: Treatment of Hypertension in Patients With Diabetes—An Update. *The Journal of Clinical Hypertension*, 2008; 10 (9): 707-713.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *British Medical Journal*, 1998; 317: 703-713.
- BAKRIS, G.L.; SARAFIDIS, P.A.; et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2010; 375: 1173-1181.
- WEBER, M.A.; BAKRIS, G.L.; et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*, 2010; 56 (1): 77-85
- The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *NEJM*, 2010; 362:1575-1585.
- NAVANEETHAN, S.D.; NIGWEKAR, S.U.; SEHGAL, A.R.; STRIPPOLI, G.F.M.; Aldosterone Antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*, 2009; 4: 542–551.