

Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial no Doente Diabético

Vitor Miguel Fajardo Esteves

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

PORTO 2011

Vitor Miguel Fajardo Esteves

Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial no Doente Diabético

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Orientador – Prof.^a Dr.^a Helena Ramos

Categoria – Professor associado convidado

Afiliação – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

Índice

Resumo.....	4
I – Hipertensão Arterial.....	6
II – Tratamento da Hipertensão Arterial no Doente Diabético	9
a) Abordagem Não-Farmacológica.....	9
i) Nutrição	10
ii) Atividade físico	11
ii) Controlo do peso corporal	11
iv) Cessação tabágica	12
v) Redução do consumo de álcool	13
b) Abordagem Farmacológica.....	13
i) Diuréticos	17
ii) Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona	18
ii) Bloqueadores β	21
iv) Bloqueadores dos Canais de Cálcio.....	22
v) Novas Terapêuticas - Aliscireno.....	24
III – Conclusão	26
Agradecimentos	28
Referências Bibliográficas	29

RESUMO

Introdução: A abordagem da Diabetes *Mellitus* (DM) é complexa, estendendo-se muito para além do controlo glicémico. Como tal, torna-se relevante perceber a relação entre a hipertensão arterial (HTA) e a DM, realçando a inevitabilidade da associação destas duas patologias em virtude de vários processos biológicos inter-relacionados. Atualmente sete em cada dez diabéticos são hipertensos.

Objetivo: O objetivo principal da presente dissertação é a abordagem terapêutica da HTA no doente diabético, com especial atenção para os fatores de risco modificáveis e a terapia farmacológica, assim como realçar a contribuição dos mais recentes estudos para a alteração das estratégias de tratamento.

Métodos: O método utilizado para organizar o conhecimento disponível foi uma revisão da literatura médica, tendo por base as recomendações médicas já aprovadas, as linhas orientadoras das várias sociedades científicas, artigos originais, revisões e meta-análises sobre o tratamento da hipertensão arterial em diabéticos desde 2001 a 2011. As referências bibliográficas dos artigos identificados foram também consultadas para obtenção de informação adicional.

Desenvolvimento: Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) obtidos entre 2005 e 2008, dos adultos diabéticos com idade ≥ 20 anos, 67% tinham valores de pressão arterial (PA) $\geq 140/90$ mmHg ou estavam medicados com antihipertensores. A associação destas duas patologias condiciona um risco cardiovascular (RCV) duas vezes superior ao de doentes hipertensos não diabéticos, contribuindo para lesões microvasculares da DM, particularmente a nível renal, neural e da retina, bem como macrovasculares, como o acidente vascular cerebral (AVC), a doença arterial coronária (DAC) ou a doença arterial periférica (DAP). Nos doentes com RCV acrescido (como os diabéticos), a deteção precoce da HTA, a orientação farmacológica e não farmacológica e o controlo dos objetivos tensionais ao longo dos anos devem ser prioridades na intervenção dos serviços prestadores de cuidados de saúde.

Conclusão: Mesmo não existindo atualmente uma resposta concreta em relação aos objetivos da PAS e diastólica, a melhoria no controlo da PA em doentes com DM e HTA está associado a redução significativa dos riscos micro e macrovasculares. O doente deve ser abordado como um todo, considerando o seu risco global e as patologias concomitantes. A primeira linha do tratamento farmacológico nestes doentes deverá ser sempre um IECA ou ARA II, sobretudo se estiver presente micro ou macroalbuminúria.

PALAVRAS-CHAVE: Hipertensão Arterial, Diabetes *Mellitus*, Tratamento, IECA's, ARA's II, Bloqueadores dos Canais de Cálcio, Diuréticos Tiazídicos, Bloqueadores β , Aliscireno.

ABSTRACT

Introduction: The approach of Diabetes Mellitus (DM) is complex, extending far beyond glycemic control. As such, it is relevant understanding the relationship between hypertension (HT) and DM, emphasizing the inevitability of the association of these two diseases as a result of several interrelated biological processes, since nowadays seven out of ten diabetic patients are hypertensive.

Objective: The main objective of this dissertation is the therapeutic approach of HT in the diabetic patient, with special attention to modifiable risk factors and drug therapy, as well as highlighting how the latest studies are contributing to the change in treatment strategies.

Methods: The method used to organize the available knowledge was a review of medical literature using guidelines of several scientific associations, original articles, reviews and meta-analysis on the treatment of hypertension in diabetics from 2001 until 2011. The reference lists of identified articles were also searched for additional material.

Purpose of review: According to World Health Organization (WHO) data obtained between 2005 and 2008, from a population of diabetic adults aged ≥ 20 years, 67% had blood pressure (BP) $\geq 140/90$ mmHg or were being treated with antihypertensive therapy. The combination of these two diseases affects cardiovascular risk two times higher than in nondiabetic hypertensive patients, contributing to microvascular lesions of DM, particularly the kidney, nerve and retina, as well as macrovascular complications such as stroke, coronary heart disease or peripheral arterial disease. In patients with increased cardiovascular risk such as diabetics early detection of hypertension, non-pharmacological orientations and pharmacological monitoring of BP goals over the years should be a priority for the health care providers.

Conclusion: Although the question of what systolic and diastolic blood pressure goals should be targeted in patients with DM and HTA is not completely answered by currently available outcome trials, improvement in BP control is associated with significant reduction of microvascular and macrovascular risks. The patient should be approached as a whole, considering its overall risk and the associated diseases. The first line of pharmacological treatment in these patients should always be an ACE inhibitor or ARB, especially in presence of micro-or macroalbuminuria.

Key-words: hypertension, diabetes mellitus, treatment, ACE inhibitors, ARB's, calcium channel blockers, thiazide diuretics, β blockers, aliskiren.

I. Hipertensão Arterial

A HTA, definida como valores da pressão arterial sistólica (PAS) e/ou diastólica (PAD) continuamente elevados, geralmente acima de 140/90 mmHg, é um importante problema de saúde pública, e representa um dos fatores de risco mais relevantes na etiologia das doenças cérebro e cardiovasculares (CV). A HTA triplica o risco de DAC, sendo responsável por 45% das mortes por enfarte agudo de miocárdio (EAM) e triplica o risco de AVC, sendo responsável por 51% destes eventos.⁵

Em Portugal a prevalência da HTA na população adulta atinge os 43% e o controlo tensional não é superior a 11%. Mundialmente a HTA afeta cerca de 1 bilhão de pessoas, sendo o principal fator de risco para morte prematura. Com mais de 7,6 milhões de mortes/ano, é considerada globalmente como o principal fator de risco para mortalidade, condicionando também a perda de 3,8% de anos de vida saudável em virtude da morbilidade e mortalidade precoce.⁶

A relação entre a PA e o risco de DCV é contínua e independente de outros fatores de risco. Quanto mais elevada a PA, maior o risco de EAM, AVC ou doença renal (DR). Na faixa etária entre os 40-70 anos, cada aumento de 20 mmHg PAS ou 10 mmHg na PAD duplica o risco de DCV ao longo do espectro de valores tensionais 115/75 até 185/115 mmHg.⁸⁵

A maioria das populações residente em países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos têm uma PA que é superior ao valor ideal, sabendo-se que em qualquer idade o risco de morte por HTA é maior nestes países comparativamente aos países desenvolvidos.^{1,7,8,86,85}

As recomendações para a HTA definidas pelas sociedades internacionais são unânimes em considerar que a PA deve ser mantida em valores <140/90 mmHg na população em geral. Quando outra patologia com RCV é concomitante (DM, DR ou história prévia de DCV), as recomendações apontam para valores de PA mais baixos, sendo encorajados objetivos de PA <130/80 mmHg como forma de obter alguma proteção CV.^{1,9} A recente reapreciação das *Guidelines* da Sociedade Europeia de Hipertensão em associação com a Sociedade Europeia de Cardiologia (SEH/SEC) veio permitir a criação de orientações mais claras e precisas.^{8,85,86} Estas recomendações da SEH/SEC, que datam a sua primeira versão de 2003, são a base a partir da qual foi criado o documento que vigora em Portugal desde 2004 – Circular normativa Diagnóstico, Tratamento e Controlo da Hipertensão Arterial.¹

A PA tem uma distribuição unimodal, bem como uma relação contínua com o RCV. Por razões de natureza prática, o termo “hipertensão” é utilizado na prática clínica e

os doentes são classificados tal como apresentados na tabela 1. Contudo, o limiar para definir “hipertensão” deve ser considerado flexível, classificando os doentes também em termos de RCV global resultante da coexistência de diferentes fatores de risco, lesões de órgãos e outras doenças (tabela 2). Na grande maioria das situações a abordagem da doença depende do grau de risco inicial, sendo o risco global expresso como o risco absoluto de sofrer um episódio cardiovascular no prazo de 10 anos. Dado depender muito do fator idade, o RCV global absoluto em jovens pode ser baixo, mesmo na presença de PA elevada com fatores de risco adicionais.^{1,10}

Tabela 1 – Definição e classificação dos níveis de pressão arterial (mmHg).^{1,10}

Categoria	<u>Sistólica</u>		<u>Diastólica</u>
Ótima	<120	e	<80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal alta	130-139	e/ou	85-89
Hipertensão de Grau 1	140-149	e/ou	90-99
Hipertensão de Grau 2	160-179	e/ou	100-109
Hipertensão de Grau 3	≥180	e/ou	≥110
Hipertensão Sistólica isolada	≥140	e	<90

Relativamente aos critérios de classificação existem algumas diferenças entre as normas de orientação europeias e americanas (JNC7 - *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*). Destaca-se a categoria “pré-hipertensão” das orientações americanas (120-139/80-89 mmHg), que corresponde às categorias de PA normal e PA normal alta da classificação europeia. Esta unificação de categorias foi baseada no conhecimento de que o risco de desenvolvimento de HTA é maior nestas pessoas relativamente ao grupo com PA <120/80, tendo a categoria “pré-hipertensão” por objetivo incentivar a adoção de medidas precoces que visem a prevenção da HTA.^{8,10,85}

A categoria “hipertensão de grau 3” da classificação SEH/SEC é também uma novidade relativamente ao JNC7. As recomendações da SEH/SEC preconizam também que em casos de PA superior a 160/100 mmHg (Grau 2 ou superior) o tratamento deve ser iniciado pela associação fixa de dois antihipertensores em baixa dose, e não deve ser utilizada como primeira linha a associação de diuréticos tiazídicos com bloqueadores β.

^{10, 85,86}

A medição da PA deve ser realizada com um instrumento devidamente calibrado e validado. O doente deve estar sentado num ambiente tranquilo durante pelo menos 5 minutos antes da avaliação da PA, com os pés no chão e os braços ao nível do coração.

O tamanho da braçadeira deve ser apropriado à circunferência do braço e, pelo menos, duas medições devem ser realizadas com intervalos de 1 a 2 minutos. Na primeira consulta deve medir-se a PA em ambos os braços para identificar possíveis diferenças devido a DAP, utilizando como valor de referência o mais elevado. A avaliação periódica da PA 1 e 2 minutos após assumida a posição ortostática está indicada nos doentes que possam sofrer de hipotensão postural, como os diabéticos ou idosos.^{1,10,85}

A medição da PA no domicílio e a utilização da Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA) pode facilitar a identificação de “HTA da bata branca”, HTA mascarada, HTA refratária, e outras discrepâncias entre o valor da PA no consultório e o valor real da PA. Dados recentes demonstraram que a medição da PA no domicílio se correlaciona mais fortemente com as lesões nos órgão-alvo e as consequências a nível CV do que a medição no consultório.^{86,87} Porém, a eficácia do tratamento antihipertensivo é geralmente apenas comprovada pela medição no consultório médico.

Tabela 2 – Estratificação do RCV em quatro categorias de risco acrescido. O RCV global está estratificado em quatro categorias. Um risco baixo, moderado, alto e muito alto refere-se a um risco a 10 anos de um episódio cardiovascular fatal ou não fatal. O termo “acrescido” indica que em todas as categorias o risco é superior à média. A linha pontilhada indica como a definição de hipertensão (e, consequentemente, a decisão de início de tratamento) pode variar, dependendo do nível do risco CV global. HT- hipertensão; LO- lesão subclínica de órgão; SM- síndrome metabólica (Adaptado de ¹¹).

Pressão arterial (mmHg)					
Outros factores de risco, LO ou doença	Normal PAS 120-129 ou PAD 80-84	Normal alta PAS 130-139 ou PAD 85-89	HT Grau 1 PAS 140-159 ou PAD 90-99	HT Grau 2 PAS 160-179 ou PAD 100-109	HT Grau 3 PAS >180 ou PAD >110
Ausência de outros factores de risco	Risco moderado	Risco moderado	Risco acrescido baixo	Risco acrescido moderado	Risco acrescido alto
1-2 factores de risco	Risco acrescido baixo	Risco acrescido baixo	Risco acrescido moderado	Risco acrescido moderado	Risco acrescido muito alto
3 ou mais factores de risco, SM, LO ou Diabetes	Risco acrescido moderado	Risco acrescido alto	Risco acrescido alto	Risco acrescido alto	Risco acrescido muito alto
DCV confirmada ou doença renal	Risco acrescido muito alto	Risco acrescido muito alto	Risco acrescido muito alto	Risco acrescido muito alto	Risco acrescido muito alto

II. Tratamento da Hipertensão Arterial no Doente Diabético

A abordagem da DM é complexa, estendendo-se muito para além do controlo glicémico. Como tal, torna-se relevante perceber a relação entre a HTA e a DM, realçando a associação destas duas patologias em virtude de vários processos biológicos inter-relacionados, pois, atualmente, sete em cada dez diabéticos são hipertensos.

Existem diversos fatores que condicionam a frequência da HTA no doente diabético, nomeadamente o aumento do volume plasmático, a lesão da parede vascular, a hiperinsulinémia e mais tarde a nefropatia diabética.⁸²

Segundo dados da OMS obtidos entre 2005 e 2008, dos adultos diabéticos com idade ≥ 20 anos, 67% tinham valores de PA $\geq 140/90$ mmHg ou estavam medicados com antihipertensores.²⁰

Na DM tipo 1 a incidência de HTA é de 5% aos 10 anos de evolução da doença, 33% aos 20 anos e 70% aos 40 anos, e normalmente reflete o desenvolvimento de nefropatia diabética (albuminúria $>300\text{mg}/24\text{h}$).⁸² Doentes com DM tipo 1 apresentam uma maior taxa de tratamento e controlo da HTA comparativamente a doentes não diabéticos ou com DM tipo 2. Contudo, a HTA permanece com um mau controlo numa grande parte desta população, sendo necessário uma monitorização tensional mais regular.²⁶ A DM tipo 2 é bastante mais comum, e aquando do diagnóstico 40% apresentam já HTA, estimando-se uma prevalência de diabéticos hipertensos de 70-80%, sobretudo quando a nefropatia diabética se instala.^{11,81,82}

Há muito que a HTA é reconhecida como um componente importante que condiciona um aumento da mortalidade, morbilidade e redução da esperança média de vida nos doentes com DM. A presença de microalbuminúria é um marcador precoce de DR no doente diabético hipertenso.²⁷

As estratégias de tratamento devem considerar uma intervenção contra todos os fatores de RCV, incluindo a dislipidemia com a administração de estatinas, já que está demonstrado beneficiam do controlo lipídico cuidadoso em doentes diabéticos.

a) Abordagem Não-Farmacológica

A HTA apesar de ser um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de DCV em doentes com DM, é também um dos mais tratáveis e modificáveis.⁸⁴

O início do tratamento não-farmacológico que visa a alteração do estilo de vida, com a adoção de comportamentos saudáveis e monitorização periódica da PA, está

recomendado para valores de PA 130-139/80-89 mmHg. Esta abordagem é ser mantida por 3 meses, sendo adicionada terapia farmacológica se não forem alcançados resultados. Doentes com HTA mais marcada (PAS ≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 90 mmHg) devem receber aquando do diagnóstico terapia farmacológica e recomendações para alteração dos hábitos de vida.^{1,4,11,28}

A adoção de estilos de vida saudáveis constitui um componente indispensável da terapêutica de todas as pessoas com HTA. O objetivo é reduzir a PA, controlar outros fatores de risco e reduzir o número ou as doses de fármacos antihipertensores.^{29,82}

Está comprovado que as alterações do estilo de vida proporcionam diminuições significativas da PA, no entanto, ainda não é possível demonstrar que essas modificações tenham impacto na redução da morbilidade e mortalidade.⁸

As recomendações sobre o estilo de vida devem ser implementadas com apoio comportamental adequado e reforçadas periodicamente. Como a adesão a longo prazo às alterações do estilo de vida é fraca e a resposta da PA é muito variável, doentes a quem não foi administrado inicialmente tratamento farmacológico devem ser acompanhados de forma a iniciarem terapêutica atempadamente.³⁰

As alterações ao estilo de vida são aconselháveis em qualquer pessoa com PA normal ou normal-alta e com fatores de risco adicionais, por forma a reduzir o risco de desenvolvimento de HTA. De uma forma geral, o tratamento não farmacológico passa pelas alterações a nível alimentar, a prática de exercício físico, o controlo de peso, a diminuição da ingestão de álcool e a cessação tabágica.

A nutrição orientada medicamente e o exercício aeróbio facilitam o controlo lipídico e a redução da PA, assim como permitem um controlo mais eficaz da glicemia e do peso corporal. Vários estudos epidemiológicos sugerem que a nutrição e a atividade física são fatores preditores da mortalidade e de eventos CV.

i. Nutrição

Educação alimentar é essencial para que se alcance um melhor controlo da PA. As alterações devem ser focalizadas na redução da ingestão de sal e no aumento da ingestão de potássio e cálcio. Segundo o estudo *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), foram obtidas reduções da PAS de 8-15 mmHg através da ingestão de frutas, vegetais e alimentos com teor reduzido de colesterol e gorduras saturadas em combinação com reduzidas quantidades de sal.^{84,85} Um consumo excessivo de sal pode ser causa de HTA resistente. Reduções na ingestão de sal para valores de 2,4g contribuem para reduções da PAS de 2-8 mmHg.⁸⁵ A dose diária recomendada de sódio foi recentemente reduzida de 5,8g para 3,8g, o que representa um valor difícil de

alcançar. Como tal, a ingestão de <5g/dia de sal será uma meta mais razoável.¹⁰

A restrição de gorduras saturadas e colesterol na dieta, e a incorporação de fibras e gorduras monoinsaturadas/polinsaturadas são recomendadas para melhorar o perfil lipídico. Alguns ensaios clínicos documentaram que doses elevadas de Omega 3 (≥ 3 g/dia) podem diminuir a PA em certos doentes, tendo sido verificado reduções da PAS e PAD de 4,0 e 2,5 mmHg, respetivamente. Suplementos de cálcio e magnésio foram propostos para diminuir a PA nestes doentes, sendo necessários mais estudos para que o seu benefício seja comprovado. No entanto, a suplementação com vitamina E, vitamina B e folatos, assim como outros antioxidantes, como os β -carotenos, ainda não demonstrou benefícios.^{10,84,104}

ii. Atividade física

A atividade física, mesmo que em intensidade moderada, leva a diminuição da PA. O exercício não necessita de ser intenso mas sim regular. 150 minutos de exercício físico aeróbio moderado por semana, ou pelo menos 90 minutos em ritmo vigoroso, devem ser realizados para melhorar o controlo glicémico, reduzir ou manter o peso corporal, reduzir o RCV através do aumento do colesterol HDL e para diminuir e manter estáveis os valores tensionais. O exercício deve ser distribuído por pelo menos 3 dias por semana, não devendo o doente permanecer mais de 2 dias sem realizar qualquer atividade física.^{15,84,104} Para uma perda de peso mantida a longo prazo, poderá ser necessário um aumento significativo da duração do exercício (7h por semana de exercício moderado ou vigoroso).

O exercício aeróbio regular (caminhada, natação ou jogging) reduz significativamente a PAS e PAD em 3.0-3.3 e 2.4-3.5 mmHg, respetivamente, sendo esta redução mais pronunciada na população hipertensa. Segundo o JNC7, exercício físico por pelo menos 30 minutos durante a maioria dos dias da semana pode corresponder a diminuições da PAS de 4-9 mmHg.⁸⁵ O exercício isométrico está contraindicado em doentes com HTA pelo seu efeito no aumento da PA.¹⁰

Antes de iniciar um programa de atividade física mais intensa do que uma simples caminhada, o doente diabético deve ser avaliado para condições que possam contraindicar alguns tipos de exercício ou predispor a lesões, como neuropatia autonómica severa, neuropatia periférica marcada, retinopatia pré-proliferativa ou proliferativa.

iii. Controlo do peso corporal

Sendo a obesidade um fator de risco que predispõe a doenças CV e visto estar cientificamente comprovado que os indivíduos obesos têm em média a PA mais elevada, é fundamental a adoção de medidas direccionadas ao controlo do peso corporal. A

redução do peso em doentes obesos ou com excesso ponderal deve ser idealmente para valores de índice de massa corporal (IMC) de 18,5 a 24,9 kg/m².¹

Segundo o JNC7, estima-se uma redução da PAS entre 5-20 mmHg por cada diminuição de 10 Kg de peso, e segundo as *guidelines* da SEH/SEC uma diminuição média de 5,1 Kg corresponde a descidas na PAS e PAD de 4,4 e 3,6 mmHg, respetivamente.^{10,85}

A redução de peso contribui para a redução de todos os fatores de RCV associados à DM tipo 2 e promove diminuição da hiperglicemia, da hipertrofia do ventrículo esquerdo, da apneia obstrutiva do sono e melhora a sensibilidade à insulina. A perda de peso parece contribuir também para um melhor desempenho da terapia farmacológica, assim como promove a diminuição das doses necessárias e, em certos casos, a sua cessação.^{10,84,104}

Perdas de peso moderadas entre 7-10% do peso total em 1 ano são metas reproduzíveis na maioria dos doentes, ao passo que tentativas para alcançar o peso ideal em curtos períodos de tempo usualmente não são passíveis de concretizar. Mesmo não sendo possível reduzir o peso, a sua estabilização poderá ser um objetivo razoável, sobretudo em doentes de meia-idade que apresentem aumentos progressivos do peso (0,5-1,5 Kg/ano).^{10,84}

Está a decorrer um estudo de larga-escala em doentes com DM tipo 2 e IMC≥25 kg/m², o *Action for Health in Diabetes (Look AHEAD)*, que visa investigar os efeitos de um programa intensivo de perda de peso sobre os eventos CV, podendo vir a revelar informação útil relativamente ao tipo de intervenções no estilo de vida e quais as reduções de peso a atingir neste tipo de doentes.⁸⁴

iv. Cessação tabágica

O tabagismo é um fator de risco importante na população em geral e também nos doentes diabéticos, mantendo-se os seus efeitos sobre a PA por mais de 15 minutos após o seu consumo.⁸⁴ A alta incidência de complicações micro e macrovasculares em doentes com DM exacerba dramaticamente os efeitos CV do fumo de tabaco.⁸¹ A cessação tabágica é provavelmente a alteração do estilo de vida mais eficaz na prevenção do AVC e EAM.

Estudos baseados na monitorização ambulatoria da PA concluíram que fumadores normotensos ou hipertensos apresentavam valores tensionais mais elevados que não-fumadores, sendo particularmente demonstrável nos fumadores pesados.¹⁰

Estudos randomizados sobre a cessação tabágica demonstraram reduções na taxa de mortalidade com tendência para a diminuição de mortes por eventos CV,

contudo, estes dados ainda não foram confirmados para doentes com DM.⁸⁴

O clínico deve assegurar que a história tabágica é apurada e constantemente atualizada em cada consulta. Qualquer doente diabético hipertenso deve ser aconselhado a não fumar ou a deixar de fumar. Em doentes que demonstrem vontade em deixar de fumar, é aconselhável o seu encaminhamento para um programa de cessação tabágica, e, se necessário, terapia com nicotina ou cloridrato de bupropiona.^{10,15,85}

v. Redução do consumo de álcool

A ingestão abusiva de álcool leva a um aumento da PA em ambos os sexos. O álcool está também associado a um maior risco de AVC. Se os doentes preferirem não eliminar o álcool da sua dieta, o consumo deve ser reduzido a uma quantidade moderada, uma bebida por dia (10-20 g de etanol), ou menos, para uma mulher adulta e 2 bebidas (20-30 g de etanol) por dia, ou menos, para um homem adulto. O cumprimento destas recomendações pode levar a reduções da PA entre 2-4 mmHg.^{4,10,85}

É importante salientar que o álcool tem um efeito adverso sobre os fármacos, nomeadamente sobre os antihipertensores, atenuando a sua ação, contribuindo adicionalmente para um aumento da PA e para um menor controlo sobre a mesma. O álcool conduz a uma maior ingestão calórica, devendo por isso ser minimizado quando se procura também a perda de peso. Doentes com níveis de triglicerídeos elevados devem também moderar a sua ingestão alcoólica, pois pode contribuir para a exacerbação da hipertrigliceridemia.⁸⁵

b) Abordagem Farmacológica

Apesar das abordagens sobre o estilo de vida, a intervenção farmacológica acaba geralmente por ser necessária. Os mecanismos fisiopatológicos desta doença deverão ser considerados na escolha do antihipertensor, de forma a diminuir os valores da PA e prevenir as complicações. As opções terapêuticas devem ser tomadas tendo por base os efeitos secundários, os efeitos para além do controlo da PA, a prevenção de eventos CV, as próprias características inerentes a cada fármaco, a adesão à terapêutica e a relação custo-benefício.³¹ No entanto, deve ter-se em conta que, independentemente da classe de fármacos utilizada, um dos maiores benefícios para o doente será sempre a redução efetiva da PA.⁸²

O tratamento da HTA num doente diabético reveste-se de dificuldades acrescidas quando comparado ao dos doentes normoglicémicos, sendo frequentemente necessárias várias classes de fármacos antihipertensores para um controlo tensional satisfatório.

Com base na evidência de que existem bastantes semelhanças entre os agentes

antihipertensivos das várias classes (bloqueadores dos canais de cálcio - BCC, IECA's, ARA's II, diuréticos ou bloqueadores β), as *guidelines* da SEH/SEC recomendam o uso de qualquer um destes fármacos, pois são igualmente eficazes na redução da PA e prevenção de eventos CV em doentes diabéticos, tanto no início da terapia como na sua manutenção.¹⁰ Os diuréticos de ansa, agentes centrais e bloqueadores α são agentes de terceira linha, apenas recomendados em situações específicas.

Análises epidemiológicas mostram que o aumento dos RCV e da mortalidade se inicia quando a PA >115/75 mmHg, e duplica a cada aumento de 20 mmHg da PAS ou 10 mmHg da PAD.

São claros os benefícios do controlo adequado da PA em doentes com DM, contudo, na prática clínica o valor da PA alvo a alcançar permanece um problema sem resolução concreta.

Desde há quase duas décadas que as orientações de várias sociedades científicas estabeleceram como objetivo um controlo mais agressivo da PA para os doentes diabéticos comparativamente aos restantes, prevalecendo sempre a ideia “quanto mais baixo melhor”. As recomendações apontavam para valores de PA <130/80 mmHg (ou metas ainda mais baixas – 125/75 mmHg – se estivesse presente proteinúria >1g/dia), sem qualquer limiar inferior estabelecido, e eram apoiadas pelos ensaios clínicos que mostravam benefícios relativamente à diminuição dos RCV quando a PA era intensamente diminuída.^{4,15,32,85}

Os estudos *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) e *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) foram os primeiros a alocar de forma aleatória doentes diabéticos para um controlo da PA mais intenso.³²

No estudo HOT os doentes com DM no grupo com o objetivo tensional mais intenso, PAD $\leq$ 80 mmHg, tiveram uma redução de 51% nos eventos CV e uma redução de 70% nas mortes por eventos CV comparativamente ao grupo com controlo menos intenso, PAD $\leq$ 90 mmHg.^{32,81}

No estudo UKPDS foram comparados dois grupos de doentes diabéticos, um grupo com controlo mais intenso, PA <150/85 mmHg, e outro com um valor alvo de PA menos ambicioso, <180/105 mmHg. Comparativamente ao grupo com o controlo moderado, o conjunto de doentes em que controlo foi mais intenso apresentou uma redução de 44% do risco de AVC, uma redução de 32% do risco de morte relacionada com a DM, e uma redução de 24% de eventos relacionados com a DM. As médias da PA alcançada no grupo com controlo mais intenso e no grupo com controlo menos intenso foram 144/82 e 154/87 mmHg, respetivamente. Análises posteriores deste estudo verificaram uma tendência no aumento dos benefícios da combinação do controlo da PA

com a glicemia.^{32,33,81,88}

Posteriormente, o estudo *Appropriate Blood Pressure Control (ABCD)* propôs-se avaliar a descida de 10 mmHg na PAS em doentes com DM tipo 2 normotensos. Verificou-se que a *clearance* de creatinina, principal ponto de comparação para o estudo, não apresentou diferenças entre o grupo com o controlo da PAS mais intenso e grupo com o controlo moderado.^{6,81}

As informações resultantes de estudos mais recentes em populações de hipertensos com DM vieram reforçar a ideia de que os benefícios de uma PAS <130 mmHg são praticamente inexistentes, sendo também escassa a evidência para o tratamento com antihipertensores em doentes diabéticos com HTA normal alta (130-139/85-89 mmHg).^{8,34,35}

Os dados obtidos em 2010 pelos estudos *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)* e *International Verapamil SR/Trandolapril (INVEST)* também não apoiam o objetivo <130 mmHg para a PAS em doentes diabéticos.

No estudo ACCORD os doentes foram randomizados em dois níveis de controlo para determinar se o grupo com PA sistólica <120 mmHg apresentava maiores reduções das taxas de eventos CV que o grupo com PA sistólica <140 mmHg. Apesar da PAS <130 mmHg não ter sido um objetivo inicial do estudo, é difícil afirmar que tal valor tensional trará benefícios acrescidos em relação ao valor <140 mmHg, uma vez que até mesmo PAS <120 mmHg não demonstrou ser benéfico. É portanto possível que a maioria dos benefícios da redução da PA seja conseguida com valores <140 mmHg.^{4,32,34}

O estudo INVEST investigou uma população de doentes diabéticos nos quais tinha sido documentada DAC. Os doentes foram alocados em 3 grupos de acordo com a PAS atingida, grupo 1 com PAS <130 mmHg, grupo 2 com PAS 130-140 mmHg e o grupo 3 com PAS ≥140 mmHg. Não foram observadas diferenças entre os grupos 1 e 2, tendo os acontecimentos primários (EAM e AVC não fatais) ocorrido em percentagens semelhantes, 12,7% e 12,6%, respetivamente. A mortalidade ao longo do *follow-up* no grupo 1 foi 8% superior em relação ao grupo 2. Análises posteriores mostraram que PAS <115 mmHg associa-se a aumento do risco de mortalidade.^{4,6,35}

Apesar de parecer paradoxal que não tenham sido observadas reduções dos RCV nos estudos ABCD, ACCORD e INVEST, é importante salientar que os doentes nestes estudos apresentavam uma PAS de base mais baixa do que a alcançada nos grupos de controlo tensional intenso dos estudos HOT e UKPDS. Este fato sugere que os benefícios do controlo apertado nos estudos HOT e UKPDS ocorreram porque os doentes passaram de uma PAS média de base de 160 mmHg para 144 mmHg, e os benefícios da redução de uma PAS média de base mais baixa, como 139 mmHg para 119 mmHg no estudo

ACCORD, são menos perceptíveis.^{32,36}

Para além dos controlos tensionais intensos não se traduzirem em melhorias, em alguns doentes diabéticos, segundo o postulado pela *International Diabetes Federation* (IDF), objetivos tensionais de 140/90 mmHg são muitas vezes impossíveis de alcançar, mesmo recorrendo a associações múltiplas de antihipertensores.¹⁵

Relativamente às complicações microvasculares, o tratamento da HTA nos doentes diabéticos parece ter efeitos distintos. A redução da PA promove protecção contra a lesão renal, havendo melhorias da nefropatia. Quanto à neuropatia, o efeito do tratamento antihipertensor parece não ter qualquer benefício, e em relação à protecção contra a retinopatia diabética os dados não são claros. Os estudos mais antigos, como o estudo UKPDS, apontam para algum grau de protecção da redução da PA, ao passo que resultados de estudos mais recentes, como o *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation* (ADVANCE), não foi reportado nenhum benefício do controlo tensional sobre a retinopatia no grupo de doentes com HTA e DM tipo 2. Segundo o estudo *The Diabetic Retinopathy Candesartan Trial* (DIRECT), realizado numa população de doentes DM tipo 1 normotensos, a redução da PA provocou agravamento da retinopatia. Avaliações posteriores concluíram que o controlo da PA traz benefícios para a retinopatia principalmente quando esta se encontra numa fase precoce.^{8,27,38}

Em grávidas diabéticas com HTA, a manutenção dos valores da PA entre 110-129/65-79 contribuem a longo prazo para uma saúde materna livre de complicações. Valores tensionais mais baixos podem associar-se a restrição do crescimento intra-uterino.¹¹

Nos doentes diabéticos com HTA, o controlo rigoroso da glicose é benéfico (HbA1c $\leq 6,5\%$), especialmente quando combinado com o controlo da PA, aumentando a protecção dos órgãos – alvo, como o rim. Contudo, o controlo rigoroso da glicose não deve ser alcançado de forma repentina e os doentes devem ser monitorizados regularmente devido ao risco acrescido de episódios severos de hipoglicemia.⁸

Apesar do controlo da PA em doentes com DM demonstrar benefícios inequívocos, este efeito apenas permanece a longo prazo se o tratamento for mantido de forma regular e rigorosa, verificando-se perda de eficácia se não existir um acompanhamento médico contínuo.⁸⁴

Deve prestar-se atenção continuada aos efeitos secundários dos fármacos, pois estes são a causa mais importante de fraca adesão ao tratamento. Os fármacos diferem entre si em termos de efeitos adversos e cada doente é uma situação particular.¹

i. Diuréticos

Os diuréticos, principalmente os tiazídicos (hidroclorotiazida) ou análogos tiazídicos (indapamida), permanecem entre os agentes mais eficazes na redução da PA, e são comumente bem tolerados pelos doentes diabéticos.

Apesar dos IECA's ou ARA's II serem geralmente escolhidos como agentes iniciais no tratamento da HTA em diabéticos, um diurético tiazídico em dose baixa deve ser um dos 2 fármacos iniciais no tratamento destes doentes. Segundo o JNC7, os diuréticos tiazídicos são de primeira escolha no tratamento da HTA, tanto em associação, como em monoterapia.⁸⁵ A *British Hypertension Society* refere também que os diuréticos tiazídicos deveriam ser a primeira linha no tratamento em doentes hipertensos com idade ≥ 55 anos e em doentes hipertensos com expansão do volume plasmático como os doentes de pele negra.³⁹

No estudo *Gauging Albuminuria Reduction with Lotrel in Diabetic Patients with Hypertension* (GUARD) realizado em doentes com IR moderada e grave, a associação benazepril/hidroclorotiazida foi mais efetiva que a associação benazepril/amlodipina na redução da albuminúria e microalbuminúria.⁴¹

Mais recentemente, no estudo ADVANCE, a associação perindopril/indapamida revelou-se eficaz na redução da mortalidade e de eventos micro e macrovasculares em doentes com DM tipo 2. Esta associação contribuiu para a regressão da lesão subclínica renal e diminuição da albuminúria. Este estudo mostrou também que a associação perindopril/indapamida beneficiou a função vascular através das melhorias a nível endotelial. O sinergismo encontrado entre os diuréticos tiazídicos e os IECA's deve-se às propriedades vasodilatadoras dos primeiros. A consequente activação do SRAA pelos diuréticos tiazídicos é atenuada pelos IECA's. Como tal, a eficácia hipotensora das duas classes de fármacos é potenciada na associação.^{27,82,89,90,91,92}

Os diuréticos tiazídicos são úteis em doentes com osteoporose, pois retardam o processo de desmineralização do osso, reduzindo o risco de fraturas.⁸⁵

Os diuréticos tiazídicos em baixa dose não causam alterações da função renal, podendo ser utilizados quando a taxa de filtração glomerular (TFG) é >30 mL/min.

Para além das vantagens inúmeras, o fato de possuírem um baixo custo torna-os uma mais-valia no tratamento de doentes crónicos.

A principal alteração metabólica resultante dos diuréticos é a hiponatrémia, especialmente em mulheres idosas. Este efeito pode ser prevenido com a administração de doses baixas e limitando a ingestão hídrica. Os diuréticos devem ser também utilizados com precaução em doentes com diagnóstico de gota, pois favorecem a hiperuricémia. Outros efeitos metabólicos, como a hipercolesterolemia, encontrados nos

diuréticos tiazídicos, ocorrem sobretudo no período inicial do tratamento, dissipando-se com o tempo.³⁹

Num doente tratado com diuréticos deve haver monitorização da função renal e dos electrólitos nos primeiros 3 meses e seguidamente a cada 6 meses se os parâmetros se mantiverem estáveis.

A resistência à insulina pode também ocorrer com o uso de diuréticos tiazídicos, aumentando o risco de descontrolo glicémico nos doentes diabéticos, podendo mesmo resultar em DM *de novo* em alguns casos.⁴² Ao diminuir os níveis plasmáticos de potássio a libertação de maior quantidade de insulina é favorecida, contribuindo para a insulinoresistência. Tendo em consideração que a hipocalémia estaria na base da alteração do metabolismo da glicose, a suplementação de potássio e a combinação com um IECA ou agente poupador de potássio seria suficiente para prevenir esta alteração. No entanto, estudos realizados para testar esta hipótese verificaram que mesmo não havendo alteração do potássio no grupo de doentes tratados com diurético, a sensibilidade à insulina sofreu redução e a incidência de DM foi duas vezes maior do que no grupo de controlo. O efeito diabetogénico dos diuréticos tiazídicos será provavelmente multifatorial, e não devido à hipocalémia.^{5,43,44,45}

Em doentes hipertensos mais jovens, os benefícios dos diuréticos como terapia antihipertensiva de primeira linha devem ser levados em conta em relação ao risco de efeitos secundários a longo termo, particularmente em doentes com elevado risco de desenvolver DM.³⁹

Apesar dos vários efeitos adversos dos diuréticos, através da monitorização regular, são relativamente seguros e eficazes no tratamento da HTA em diabéticos. A maioria dos efeitos secundários pode ser minimizada ou melhor tolerada através da administração em doses baixas.

ii. Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Os inibidores do SRAA revolucionaram a terapêutica da HTA, tornando-se numa das classes farmacológicas mais importantes descobertas nos últimos 50 anos.

O bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é o método mais eficaz para a redução da PA e também para a proteção dos órgãos alvo. Para esse efeito estão disponíveis os inibidores da enzima conversora da angiotensina, IECA's, e os antagonistas dos recetores da angiotensina II, ARA's II.

A primeira linha num doente diabético com HTA deve ser um inibidor do SRAA, IECA ou ARA II, sobretudo se estiver presente micro ou macroalbuminúria. Um inibidor do SRAA deve ser um componente habitual da terapêutica combinada e o preferido

quando um regime de monoterapia é suficiente no tratamento da HTA em diabéticos pelo seu efeito protetor contra o início e progressão da nefropatia.⁸

Em doentes diabéticos os inibidores do SRAA têm um papel terapêutico relevante não só no tratamento da HTA, como também na redução das lesões dos órgãos alvo, das alterações pré-clínicas e da mortalidade prematura.

Os inibidores do SRAA reduzem a hipertrofia ventricular e o *remodeling* característico dos doentes com HTA, promoveram uma menor propensão para o desenvolvimento de patologia coronária.

Para além do efeito antihipertensor e renoprotetor, IECA's e ARA's II melhoram também o metabolismo da glicose. Ensaios clínicos mostraram que os IECA's atrasam o início da DM em doentes com alterações da glicose, e posteriormente esse mesmo efeito foi identificado nos ARA's II, sendo verificável em 20-25% dos doentes investigados. Estudos realizados demonstraram uma redução da resistência à insulina por parte dos ARA's II associada com o decurso do tratamento, sugerindo uma redução significativa da glicemia 6 meses após o início da terapêutica.^{63,64}

A combinação dos inibidores do SRAA com diuréticos e/ou BCC demonstrou resultados rápidos e eficazes, especialmente no regime de associações fixas. Outras associações com bloqueadores β ou α são menos frequentes.⁵⁴

Em conclusão, os inibidores do SRAA devem ser sempre utilizados quando uma elevação da PA é detetada, mesmo dentro dos valores normais.⁶⁵

IECA's

Estudos realizados em doentes hipertensos como o *The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT), *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) e ADVANCE mostraram que o perindopril reduziu a mortalidade total em todos eles. Segundo o estudo *SafeTy and efficacy analysis of coveRsyl amlodipine in uncOntrolled and Newly diagnose hypertension* (STRONG), o perindopril reduz de forma significativa a constrição do lúmen arterial, apresentando os doentes PA aproximada à dos indivíduos normotensos após o tratamento.^{31,37,40,55} O estudo ADVANCE veio também mostrar os benefícios vasculares da redução contínua da PA com perindopril/indapamida em combinação com um controlo intenso da glicemia.³⁷

A associação de IECA com diurético reduz a PA, equilibra a ativação do SRAA pela ação diurética e reduz o risco de desequilíbrios hidroelectrolíticos, obtendo ao mesmo tempo efeitos sinérgicos antiproteinúricos. A associação com BCC produz um efeito aditivo na redução da PA, poderá ter benefícios metabólicos e reduz também sinergicamente a proteinúria, como evidenciado no estudo GUARD.⁴¹

Apesar dos dados serem escassos sobre o efeito protetor da terapia antihipertensiva em doentes com DM tipo 1, existe evidência que os IECA's atrasam a evolução da nefropatia.

Os IECA's alteram o metabolismo lipídico reduzindo os níveis de colesterol total e triglicerídeos, principalmente em jovens.⁸²

ARA's II

Estudos clínicos comprovaram a eficácia dos ARA's II na proteção da função renal em doentes com DM tipo 2, não sendo este benefício atribuído apenas à redução da PA.

O estudo *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET), que comparou o uso de telmisartan, ramipril e a associação de ambos numa vasta população de doentes, dos quais 69% eram hipertensos e 38% diabéticos, verificou que o telmisartan foi tão eficaz como o ramipril na redução dos eventos CV, resultado já anteriormente observado no estudo *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE), e com menos situações de angioedema. No que toca ao efeito renoprotetor o telmisartan foi superior ao ramipril na redução da progressão da albuminúria.^{66,67,68}

Em doentes intolerantes aos IECA's, que constituíram a população alvo do estudo *Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease* (TRANSCEND), o telmisartan foi comparado com o melhor tratamento sem inibidores da SRAA, e reduziu significativamente a mortalidade CV, o EAM e o AVC a par de uma menor incidência de interrupções por efeitos secundários.⁶⁹

Em doentes com excesso de peso/obesidade, hipertensos e com DM tipo 2, a associação telmisartan/hidroclorotiazida reduziu de forma mais eficaz a PA comparativamente à associação valsartan/hidroclorotiazida ao longo das 24 horas (toma única diária), particularmente durante o período matinal em que há diminuição do controlo farmacológico. Para além do controlo da PA em doentes diabéticos, o telmisartan demonstrou melhorar a função endotelial renal, prevenir a progressão da microalbuminúria para macroalbuminúria, reduzir a deterioração da TFG e a proteinúria na nefropatia.⁷⁰

No estudo *A prospective 1-year trial to compare Micardis® versus losArtan in hypertensive type 2 DiabEtic patients with Overt nephropathy* (AMADEO) realizado em doentes com nefropatia diabética, o telmisartan apresentou melhores resultados na redução da proteinúria em comparação com o losartan.⁴¹

Estes estudos reforçam o potencial do telmisartan como alternativa ao ramipril na redução da progressão da nefropatia diabética.

No estudo *Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial* (INDT) verificou-se que o irbesartan reduziu a progressão da disfunção renal. Esta proteção contra a nefropatia é também independente da redução da PA.^{71,53}

Em doentes tratados com inibidores do SRAA, a função renal e os electrólitos, nomeadamente os níveis plasmáticos de potássio, devem ser monitorizados nos primeiros 3 meses, e seguidamente a cada 6 meses se os parâmetros se mantiverem estáveis.

Durante a gravidez, o tratamento com IECA's e ARA's II está contra-indicado pelos danos fetais que podem causar, assim como na hipercalémia e estenose bilateral da artéria renal. Os IECA's podem também ter como efeitos secundários a tosse seca e incomodativa e o angioedema, razão pela qual, por vezes, são substituídos por ARA's II.^{1,4}

iii. Bloqueadores β

Os bloqueadores β são inibidores competitivos dos recetores β adrenérgicos, e estão divididos em bloqueadores β não-seletivos (inibem recetores β_1 e β_2) e bloqueadores β seletivos (inibem preferencialmente os recetores β_1). Os bloqueadores β não-seletivos estão associados a uma diminuição da resposta contra-reguladora à hipoglicemia, particularmente em doentes insulínodos. Por essa razão, durante muito tempo a sua utilização foi evitada em doentes diabéticos. Com a chegada dos bloqueadores β seletivos este efeito adverso foi eliminado.⁴⁶

Os bloqueadores β são antihipertensores eficazes, com efeitos benéficos micro e macrovasculares, podendo ser utilizados em monoterapia ou em associação, geralmente com diuréticos tiazídicos. A sua combinação com IECA's ou ARA's II é também uma associação utilizada. São particularmente úteis quando os doentes apresentam concomitantemente DAC, sendo recomendados pela ADA, pois para além de reduzirem a PA, vão também reduzir os sintomas de angina, diminuir a mortalidade e reduzir o débito e frequência cardíacas. O efeito ionotrópico negativo vai diminuir as demandas de oxigénio pelo miocárdio, melhorando assim o prognóstico destes doentes.^{4,46,85}

Apesar de numa recente meta-análise ter sido concluído que a terapia com bloqueadores β apresenta menores resultados na redução de AVC's comparativamente a outros antihipertensores, a prevenção do EAM e a redução da mortalidade permaneceram como benefícios indiscutíveis.^{10,47} Estes resultados são de grande importância, uma vez que os doentes diabéticos têm uma taxa de mortalidade por EAM muito superior à dos não diabéticos.

A recente publicação *20-year follow-up of the UKPDS*, que comparou o tratamento de diabéticos com atenolol e captopril, verificou que a incidência de eventos CV foi semelhante em ambas as terapias, com uma redução mais significativa da mortalidade geral com o atenolol.^{8,48}

Os bloqueadores β não-seletivos, como o carvedilol, em virtude do seu efeito antihipertensor, para além de reduzirem a mortalidade CV, reduzem também a microalbuminúria, sem afetar a glicemia ou o perfil lipídico.⁸²

A DM complica-se por vezes com doença óssea, resultante do reduzido *turnover* na formação de novo osso, e tendo como possível causa o stress oxidativo. Um estudo recente demonstrou que o carvedilol aumenta a formação de novo osso muito para além do que pode ser atribuído aos seus mecanismos antioxidativos.⁴⁹ O nebivolol, bloqueador β de 3ª geração com elevada cardio-selectividade, parece contribuir para a redução dos efeitos oxidativos e da mortalidade em doentes com IC e DM tipo 2.^{50, 51}

A utilização de bloqueadores β tem contra-indicação absoluta em doentes asmáticos ou com bloqueios AV de 2º ou 3º grau, e contra-indicação relativa na DPOC, DAP, em atletas ou doentes fisicamente ativos.¹

Os bloqueadores β , especialmente em combinação com um diurético tiazídico, não devem ser administrados a doentes com síndrome metabólica ou com risco elevado de incidência de DM, pois estão associados ao risco de desenvolver insulinoresistência e DM *de novo*, levando a um aumento da dose ou do número de antidiabéticos orais. Este efeito parece ser semelhante entre os vários bloqueadores β , como carvedilol, atenolol ou metoprolol.^{42,52}

iv. Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCC)

Os BCC são usualmente divididos em duas categorias, os dihidropiridínicos (DBCC) como a amlodipina, nifedipina ou nisoldipina, e os não dihidropiridínicos (NDBCC) como o verapamil e o diltiazem.

Os resultados sobre os efeitos dos BCC na redução do RCV têm sido contraditórios, ditando os estudos mais recentes resultados mais promissores para uso de BCC no tratamento da HTA em diabéticos.

No estudo ABCD foi comparada a eficácia entre o BCC nisoldipina e o IECA enalapril na prevenção ou atraso das complicações CV em doentes com DM tipo 2. Contudo, o estudo foi interrompido prematuramente devido à elevada incidência de EAM nos doentes tratados com o BCC.¹³ A conclusão foi semelhante no estudo *Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial* (FACET), com o BCC a determinar maiores taxas de EAM, AVC ou hospitalizações por síndrome coronária.⁵ Num

outro ensaio clínico, os resultados da terapêutica com amlodipina foram semelhantes aos da terapêutica com irbesartan, apresentando a mesma incidência de eventos CV *major*.⁵³

Mais recentemente, dados do estudo *Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) indicaram uma maior redução dos RCV e maior efeito renoprotetor no grupo de doentes diabéticos que recebeu a combinação benazepril/amlodipina relativamente ao grupo que recebeu a combinação benazepril/hidroclorotiazida. Esta investigação foi o primeiro estudo em larga escala a demonstrar os benefícios da associação IECA/BCC na proteção renal.^{32,53,54}

No estudo GUARD, a associação benazepril/amlodipina demonstrou efeitos adicionais na redução da PA, efeitos metabólicos favoráveis, redução da proteinúria e atraso no declínio da TFG.⁴¹

No estudo STRONG a combinação fixa perindopril/amlodipina demonstrou uma redução da PA muito eficaz em doentes hipertensos com vários perfis, nomeadamente em doentes com elevado risco, como os diabéticos. Esta combinação provou também ter efeitos a nível estrutural, com a amlodipina a promover a vasodilatação, a redução da rigidez e a melhora da função endotelial.^{55,56,57}

Nos estudos ASCOT e *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) a amlodipina demonstrou também os seus benefícios resuzindo o EAM fatal e não fatal.⁴⁰ A amlodipina parece também ter um papel protector no desenvolvimento da DM pelo facto de não ter efeitos na resistência à insulina e nos níveis de glicose. A nicardipina reduz a secreção de insulina mas não altera a sua sensibilidade.⁸²

O estudo *International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment* (INSIGHT) verificou que a nifedipina para além de prevenir eventos CV, preveniu o aparecimento de DM e dislipidemia. Num sub-estudo ficou também provado que a nifedipina reduz a aterosclerose e a espessura da íntima-média das carótidas e a inflamação das artérias coronárias clacificadas.^{58,59,60}

Os estudos confirmam que a lercanidipina produz resultados comparáveis ao ramipril, com reduções significativas da excreção urinária de albumina em doentes com DM tipo 2 e HTA.⁶¹

A combinação enalapril/nitrendipina também apresentou bons resultados num estudo com doentes diabéticos hipertensos, demonstrado pela efetividade desta associação fixa na redução da PA e alcance dos objetivos tensionais.⁶²

Os NDBCC atenuam o aumento da proteinúria e conferem proteção da função renal de forma semelhante aos IECA's em doentes com nefropatia diabética. O diltiazem

e o verapamil dilatam de modo semelhante as arteríolas aferente e eferente, aumentando o fluxo sanguíneo sem variação da pressão capilar.⁸²

Ambas as categorias têm como efeitos secundários edemas periféricos, podendo os DBCC provocar taquicardia, obstipação e rubor, e os NDBCC cefaleias e isquemia miocárdica. Os DBCC estão contra-indicados em doentes com taquicardia e IC. Os NDBCC são também contra-indicados na IC e nos bloqueios AV de 2º ou 3º grau.³⁰

Os BCC são fármacos antihipertensivos eficazes e devem ser considerados como terapia adicional aos doentes em tratamento com IECA's ou ARA's II.

v. Novas Terapêuticas - Aliscireno

O aliscireno é um inibidor direto e seletivo da renina humana, ativo por via oral, com eficácia no tratamento da HTA e da nefropatia em doentes com DM, tanto em uso isolado como combinado com IECA's ou ARA's II.⁷²

Ao inibir a renina, o aliscireno inibe o SRAA no ponto de ativação, bloqueando a conversão do angiotensinogénio em angiotensina I e reduzindo os níveis de angiotensina I e angiotensina II. Enquanto outros fármacos com ação sobre o SRAA (IECA's e ARA's II) originam um aumento compensatório da atividade da renina plasmática (ARP), o aliscireno reduz a ARP em doentes hipertensos entre 50 a 80% dos casos. A ARP elevada foi independentemente associada a um aumento do RCV em doentes hipertensos e normotensos.^{72,73} Como tal, o bloqueio duplo do SRAA através desta associação poderá vir a revelar-se um novo método de tratamento. Reduções semelhantes foram observadas quando o aliscireno foi associado a outros fármacos antihipertensivos.⁷³

Estudos sobre o aliscireno têm revelado resultados na redução dos RCV e na progressão da lesão renal em doentes com HTA, nefropatia diabética e IC, assim como reduções da proteinúria em doentes diabéticos já tratados com inibidores do SRAA.⁷²

Num estudo que comparou o uso de aliscireno, ramipril ou a combinação de ambos em doentes hipertensos diabéticos (maioria DM tipo 2), verificou-se que o grupo de doentes que recebeu a combinação obteve um controlo mais efetivo da PAS em comparação com os grupos que receberam monoterapia, e os efeitos adversos foram menores. Um estudo subsequente demonstrou também que esta associação permite alcançar uma redução maior da PA matinal, que surge 21-24h após a última toma, em doentes hipertensos diabéticos.^{5,80}

A associação com losartan reduz a albuminúria e melhora a função renal em doentes com DM tipo 2 e nefropatia independentemente do estadió da IRC.^{78, 79}

A associação aliscireno/hidroclorotiazida apresentou resultados clínicos mais

favoráveis na redução da pressão arterial, assim como melhorou as taxas de controlo tensional face ao aliscireno ou hidroclorotiazida em monoterapia.⁷⁴

No contexto do sistema de saúde português, um recente estudo verificou que o aliscireno apresenta uma boa relação custo-efetividade, constituindo um acréscimo valioso ao arsenal terapêutico para o tratamento de diabéticos com HTA e nefropatia.⁷³

A confirmação da eficácia do aliscireno pelos vários estudos em desenvolvimento irá certamente alterar a abordagem do bloqueio do SRA em doentes diabéticos, tornando os inibidores diretos da renina como fármacos de primeira linha, isoladamente ou em associação com outros bloqueadores do SRA.^{75, 76}

III. CONCLUSÃO

Uma epidemia diabética tem vindo a emergir desde o final do século XX, continuando a crescer de uma forma progressiva na atualidade. As recomendações nacionais e internacionais determinam que devem ser desenvolvidos esforços para o controlo intensivo da PA de forma a reduzir com efectividade as consequências resultantes da DM.⁸¹

A HTA é duas vezes mais comum em doentes diabéticos do que na população em geral, e nestes aumenta em 85% o RCV. Por outro lado, os doentes hipertensos têm uma probabilidade acrescida de desenvolver DM em relação aos normotensos.⁸²

As mais recentes *guidelines* recomendam PA <140/90 mmHg nos doentes hipertensos, e PA <130/80 em doentes hipertensos diabéticos. É unânime que a redução da PAS <140 mmHg é acompanhada de melhorias significativas, contudo, não existem dados que suportem este objetivo como benéfico para todos os doentes.^{8, 32}

Com base na evidência resultante dos mais recentes estudos caso-controlo, estudos randomizados e análises de PA alcançada, o valor alvo da PAS <130 mmHg não é suportado como forma de reduzir os riscos macrovasculares em doentes diabéticos. Para além disso, é uma meta difícil de atingir na maioria dos doentes, o que reforça ainda mais a ideia de que os objetivos tensionais devem ser estabelecidos de forma prudente para o valor mínimo que diminua os eventos CV, tendo em conta o doente como um todo, considerando o seu risco global e as patologias associadas.^{6, 8}

O controlo intenso da PAS está associado a uma descida excessiva da PAD num número significativo de doentes. No entanto, permanece por esclarecer se os benefícios de um controlo da PAS <130 mmHg superam os riscos da descida exagerada da PAD (<70 ou <60 mmHg), especialmente em doentes diabéticos idosos e/ou com DAC.¹⁰³

A primeira linha nestes doentes deverá ser sempre um inibidor do SRAA, IECA ou ARA II, sobretudo se estiver presente micro ou macroalbuminúria. Quando a redução tensional não é a desejada, recorre-se à terapia combinada, associando um diurético tiazídico em baixa dose, um BCC de ação prolongada ou um bloqueador β cardio-seletivo.⁸² Os diuréticos tiazídicos e os BCC não devem ser a primeira linha de tratamento devido ao aumento da resistência à insulina e consequente aumento das doses ou número de fármacos antidiabéticos.

Algumas classes terapêuticas são particularmente úteis em determinados doentes: IECA's e ARA's II em doentes com lesão renal; diuréticos tiazídicos quando há risco de hipercalémia; bloqueadores β e BCC em doentes com angina; IECA's e bloqueadores β após EAM ou em doentes com disfunção ventricular esquerda.

Os efeitos benéficos independentes da PA foram demonstrados de forma mais consistente para eventos que ocorrem mais cedo no “contínuo da doença cardiovascular”, como por exemplo a proteção contra lesão subclínica de órgão e prevenção de situações de risco elevado, como a IC, IR e fibrilhação auricular.

Uma vez que o tempo em que se alcança a diminuição da PA é importante para a redução dos RCV, é também relevante determinar quais os fármacos que levam a um controlo tensional mais rápido.^{1, 31}

A adesão à terapêutica é também um aspeto que condiciona a eficácia do tratamento, sobretudo neste grupo de doentes frequentemente polimedicado, sendo necessária uma escolha criteriosa das classes farmacológicas passíveis de associação e de administração em dose única diária de forma a melhorar a adesão.

A eficácia do controlo da HTA no doente diabético prende-se também com o fato de quanto mais tardia for a intervenção, menores os benefícios na redução dos RCV, mesmo com medidas preventivas otimizadas. Sendo assim, um tratamento antihipertensivo atempado é fundamental para a abordagem do doente diabético.⁸³

Uma das mais graves complicações em termos de mortalidade, morbidade e consumo de recursos que ocorre em doentes com DM tipo 1 e tipo 2 é a nefropatia diabética. A nefropatia diabética leva à progressão para DR terminal, tendo a HTA uma grande implicação no processo de deterioração renal. O tratamento antihipertensivo tem uma importância clara na proteção da lesão renal, porém a evidência de efeitos protetores semelhantes na neuropatia e retinopatia é menos consistente.

A microalbuminúria, a obesidade, a resistência à insulina e a dislipidemia, presentes na síndrome metabólica, estão associadas à HTA e à DM.²⁰ Assim, uma abordagem global baseada não só no controlo da PA e da glicemia, mas também das restantes alterações metabólicas, é de crucial importância para a melhoria do prognóstico nestes doentes.³²

Em suma, há uma necessidade urgente em melhorar a abordagem da HTA e o controlo da PA em doentes diabéticos. Mesmo não existindo atualmente uma resposta concreta em relação aos objetivos da PAS e PAD, a melhoria no controlo da PA em doentes com DM e HTA está associada a uma redução clínica relevante dos riscos micro e macrovasculares. Os inibidores do SRAA garantem um grau de nefroproteção superior a qualquer outro antihipertensor, no entanto, em relação aos restantes aspetos, como a cardioproteção, todos os antihipertensores usados como primeira linha parecem apresentar resultados semelhantes. Independentemente da classe farmacológica, a otimização da PA requer um acompanhamento multidisciplinar e empenho de clínicos e doentes se o objetivo for a manutenção dos benefícios de uma forma sustentada.

AGRADECIMENTOS

Um agradecimento especial à Prof.^a Dr.^a Helena Ramos pelo apoio, disponibilidade e dedicação desde o momento em que aceitou com todo o gosto o convite para acompanhar e orientar este artigo de revisão bibliográfica. Desenvolver este projecto com a Prof.^a Dr.^a Helena Ramos foi bastante proveitoso, uma vez que os seus conhecimentos e experiência acumulados possibilitaram um maior enriquecimento da minha formação académica.

Referências Bibliográficas

1. Direcção Geral de Saúde. Diagnóstico, Tratamento e Controlo da Hipertensão Arterial. Circular Normativa nº2/DGCG, de 31/03/2004.
2. Direcção Geral de Saúde. Diagnóstico e classificação da Diabetes. Circular Normativa nº2/DGCG, de 14/01/2011.
3. DGS, SPD, APDP. Estudo da prevalência da Diabetes em Portugal (PREVADIAB) 2009.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2011. Diabetes Care. 2011;34(5).
5. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Verdecchia P. Choice of ACE inhibitor combinations in hypertensive patients with type 2 diabetes: update after recent clinical trials. Vasc Health Risk Manag. 2009;5(1):411-27.
6. Grossman E. Blood Pressure, The Lower, The Better – The con side. Diabetes Care. 2011;34:2:S308-12.
7. Sociedade Portuguesa de Hipertensão. Normas sobre Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial da Sociedade Portuguesa de Hipertensão. Rev Port Cardiol. 2006 Jun; 25 (6): 649-660.
8. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E .Reappraisal of European Guidelines on hypertension management: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). Journal of hypertension. 2009;27(11):2121-58.
9. Mancia G, Grassi G, Zancheti A. Antihypertensive treatment and blood pressure in diabetic and nondiabetic patients: the lower, the better? Diabetes Care. 2011;34:2:S304-7.
10. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2007;28(12):1462-536.
11. Recomendação de 2007 para o tratamento da hipertensão arterial. Disponível em: URL: <http://www.escardio.org> [Acedido em 03/08/2011].
12. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2010;33:S62–S69.
13. Definição, Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Sociedade Portuguesa de

- Diabetologia. Disponível em: URL: <http://www.spd.pt> [Acedido em 04/08/2011].
14. Diagnosis of Diabetes Mellitus 2011. Disponível em URL: www.uptodate.com [Acedido em 06/08/2011].
 15. International Diabetes Federation. About diabetes. 2010. Disponível em: URL: <http://www.idf.org/about-diabetes> [Acedido em 5/08/2011].
 16. American Diabetes Association: *Intensive Diabetes Management*. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2009.
 17. International Expert Committee: International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1327–1334.
 18. Basevi V, Di Mario S, Morciano C, Nonino F, Magrini N. Comentário sobre a publicação: American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care*. 2011;34(5):e53.
 19. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 3rd edition. Brussels:International Diabetes Federation, 2006.
 20. WHO fact sheets – Diabetes. 2011. Nº312. URL: <http://www.who.int> [Acedido em 7/08/2011].
 21. IDF Europe. Diabetes data and fact sheets – Europe at a glance. URL: <http://www.idf.org> [Acedido em 7/08/2011].
 22. Estimated costs of diabetes in the European countries, 2010. Disponível em URL: www.idf.org [Acedido em 06/08/2011].
 23. Ford E. Prevalence of the Metabolic Syndrome Defined by the International Diabetes Federation Among Adults in the U.S.. *Diabetes Care*. 2005;11:2745-2749.
 24. Grundy S. Metabolic Syndrome Pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(4):629-36.
 25. Gardete-Correia L, Boavida J, Raposo J, et al. Estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal (PREVADIAB). *Sociedade portuguesa de Diabetologia. Diabet Med*. 2010;27(8):879-81.
 26. Maahs D, Kinney G, Wadwa P, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in an adult type 1 diabetes population and a comparable general population. *Diabetes Care*. 2005;28(2):301-6.
 27. Ghiadoni L. Management of high blood pressure in type 2 diabetes: perindopril/indapamide fixed-dose combination and the ADVANCE trial. *Expert Opin*

Pharmacother. 2010;11(10):1647-57.

28. Despite new AHA guidelines, hypertension remains a major problem in the US. 2011. URL: <http://professional.diabetes.org> [Acedido em 7/08/2011].
29. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, *et al.* 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2007;25(6):1105-87.
30. Fonseca C, Brito D, Silva J. A Hipertensão – Recomendações de 2007 da ESC para o tratamento da Hipertensão Arterial. 2007. Disponível em URL: <http://www.spc.pt> [Acedido em 13/08/2011].
31. Tratar a HTA com a combinação perindopril/amlodipina: uma escolha baseada na evidência. 5º Congresso Português de Hipertensão. 2011.
32. Cooper-DeHoff R, Egelund E, Pepine C. Blood pressure lowering in patients with diabetes - one level might not fit all. Nat Rev Cardiol. 2011;8(1):42-9.
33. Strattoni M. Additive effects of glycemic and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). Diabetologia. 2006;49:1761-69.
34. ACCORD study group, Cushman W, Evans G, Byington R, *et al.* Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 2010;362:1575–1585.
35. INVEST group study, Cooper-DeHoff R, Gong Y, Handberg E, *et al.* Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. JAMA 2010;304:61–68.
36. Mancia G. Effects of intensive blood pressure control in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Circulation. 2010;24;122(8):847-9.
37. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, *et al.* Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes Mellitus (the DVANCE trial): a randomized controlled trial. Lancet. 2007;370:829-840.
38. Sjolie A, Klein R, Porta M, *et al.* Retinal microaneurysm count predicts progression and regression of diabetic retinopathy. Post-hoc results from the DIRECT Programme. Diabet Med. 2011;28(3):345-51.
39. Grossman E ,Verdecchia P, Shamiss A ,Angeli F, Reboldi G. Diuretic treatment of hypertension. Diabetes Care. 2011;34 Suppl 2:S313-9.

40. Whelton P, 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;27;165(12):1401-9.
41. Bakris G, Toto R, McCullough P, *et al.* Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int.* 2008;73(11):1303-9.
42. Elliot J, Meyer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet.* 2007;369:201-207.
43. Carter B, Einhorn P, Brands M. Thiazide-induced dysglycemia: call for research from a working group from the national heart, lung, and blood institute. *Hypertension.* 2008;52(1):30-6.
44. Eriksson J, Jansson PA, Carlberg B, *et al.* Hydrochlorothiazide, but not Candesartan, aggravates insulin resistance and causes visceral and hepatic fat accumulation: the mechanisms for the diabetes preventing effect of Candesartan (MEDICA) Study. *Hypertension.* 2008;52(6):1030-7.
45. Shafi T, Appel L, Miller E 3rd, *et al.* Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes. *Hypertension.* 2008;52(6):1022-9.
46. Arauz-Pacheco C, Parrott M, Raskin P, *et al.* The Treatment of Hypertension in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(1):134-47.
47. Lindholm L, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet.* 2005;366:1545–1553.
48. Holman R, Paul S, Bethel M, Neil H, Matthews D. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1565–1576.
49. Goto S, Fujii H, Kono K, *et al.* Carvedilol Ameliorates Low-Turnover Bone Disease in Non-Obese Type 2 Diabetes. *Am J Nephrol.* 2011 9;34(3):281-290.
50. Belenkov N, Privalova E, Chekneva I, *et al.* Comparative analysis of antioxidant activity of nebivolol in patients with chronic heart failure with and without concomitant type 2 diabetes. *Kardiologiya.* 2011;51(1):5-10.
51. Cheng J. Nebivolol: a third-generation beta-blocker for hypertension. *Clin Ther.* 2009;31(3):447-62.
52. Fonseca V, Sharma P, Shah M, Deedwania P. Risk of new-onset diabetes mellitus associated

with beta-blocker treatment for hypertension. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(4):799-807.

53. Lewis E, Hunsicker L, Clarke W, *et al.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;20;345(12):851-60.
54. ACCOMPLISH study group, Jamerson K, Jamerson K, Weber M, *et al.* Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:2417–2428.
55. Bahl V, Jadhav U, Thacker H .Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice: results from the STRONG prospective, observational, multicenter study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2009;9(3):135-42.
56. Mourad J, Le Jeune S. Evaluation of high dose of perindopril/indapamide fixed combination in reducing blood pressure and improving end-organ protection in hypertensive patients. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(9):2271-80.
57. Mourad J, Le Jeune S, Pirollo A, *et al.* Combinations of inhibitors of the renin-angiotensin system with calcium channel blockers for the treatment of hypertension: focus on perindopril/amlodipine. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(9):2263-76.
58. De Leeuw P, Ruilope L, Palmer C, *et al.* Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med.* 2004;164:2459–2464.
59. Mancia G, Ruilope L, Palmer C, *et al.* Effects of nifedipine GITS and diuretics in isolated systolic hypertension - a subanalysis of the INSIGHT study. *Blood Press.* 2004;13(5):310-5.
60. Matsuoka H. STONE study and INSIGHT study: efficacy of nifedipine in the prevention of cardiovascular disease in hypertensive patients. *Drugs.* 2006;66:1:13-5.
61. Dalla-Vestra M, Pozza G, Mosca A,*et al.* Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab.* 2004;17(5):259-66.
62. de la Sierra A, Roca-Cusachs A, Redón J, *et al.* Effectiveness and tolerability of fixed-dose combination enalapril plus nitrendipine in hypertensive patients: results of the 3-month observational, post-marketing, multicentre, prospective CENIT study. *Clin Drug Investig.* 2009;29(7):459-69.
63. Kitamura N, Takahashi Y, Yamadate S, Asai S. Angiotensin II receptor blockers decreased blood glucose levels: a longitudinal survey using data from electronic medicalrecords.

Cardiovasc Diabetol. 2007;29;6:26.

64. Fujimoto M, Masuzaki H, Tanaka T, *et al.* An angiotensin II AT1 receptor antagonist, telmisartan augments glucose uptake and GLUT4 protein expression in 3T3-L1 adipocytes. FEBS Lett. 2004;576:492-497.
65. Ruilope L, Solini A. RAS blockade for every diabetic patient: pro and con. Diabetes Care. 2011;34 Suppl 2:S320-4.
66. ONTARGET group study, Yusuf S, Teo K, Pogue J, Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358(15):1547-59.
67. Ritz E, Schmieder R, Pollock C. Renal protection in diabetes: lessons from ONTARGET. Cardiovasc Diabetol. 2010;1;9:60.
68. McQueen M, Lonn E, Gerstein H, Bosch J, Yusuf S. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study and its consequences. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2005;240:143-56.
69. Mann J, Schmieder R, Dyal L, *et al*; TRANSCEND® (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) Investigators: Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009;7:1-10.
70. Sharma A, Davidson J, Koval S, Lacourcière Y. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study. Cardiovasc Diabetol. 2007;2;6:28.
71. Pohl M, Blumenthal S, Cordonnier D, *et al.* Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. J Am Soc Nephrol. 2005;16:3027-37.
72. de la Sierra A, Salazar J. What is the role of direct renin inhibitors in the treatment of the hypertensive diabetic patient? Adv Ther. 2011 Jul 29.
73. Gouveia M, Borges M, Costa J, Pinheiro L, Carneiro A. Estudo de Custo-Efectividade do Aliscireno no Tratamento da Hipertensão em Doentes com Diabetes Tipo 2 e Nefropatia em Portugal. Rev Port Farmacoterapia. 2010;2:1:8-23
74. Morgado M, Rolo S, Castelo-Branco M. Efficacy of aliskiren/hydrochlorothiazide combination for the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. Open Cardiovasc Med J. 2011;5:6-14.
75. Azizi M, Frank M, Steichen O, Blanchard A. Advantages and limitations of renin inhibition with aliskiren. Ann Pharm Fr. 2011;69(3):142-50.

76. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Aliskiren trial in type 2 diabetes using cardio-renal endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1663-1669
77. Chrysant S. The antihypertensive effectiveness and safety of dual RAAS blockade with aliskiren and valsartan. *Drugs Today (Barc)*. 2010;46(3):151-62
78. Persson F, Lewis JB, Lewis EJ. Aliskiren in combination with losartan reduces albuminuria independent of baseline blood pressure in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):1025-31
79. Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, et al. Impact of baseline renal function on the efficacy and safety of aliskiren added to losartan in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2304-9.
80. Uresin Y, Taylor A, Kilo C, et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2007;8(4):190–200.
81. Schrier R, Estacio R, Mehler P, Hiatt W. Appropriate Blood Pressure Control In Hypertensive and Normotensive Type 2 Diabetes Mellitus (ABCD): A Summary of the ABCD Trial. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3(8):428-38.
82. António S, Ferreira P, Esteves M, Cabanelas N. Terapêutica anti-hipertensiva em doentes diabéticos. *Rev Port Clin Geral*. 2008;24:403-9.
83. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens*. 2009;25:1509-1520.
84. Buse J, Ginsberg H, Bakris G, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People With Diabetes Mellitus: A Scientific Statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007;30(1):162-172.
85. Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7). *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
86. Quitério S. Porquê a Hipertensão Arterial? *Rev Port Clin Geral*. 2008;24:385-6.
87. Nobre A, Santos S, Silva I, Soares R. A utilização da monitorização ambulatória da pressão arterial em cuidados de saúde primários. *Rev Port Clin Geral*. 2008;24:387-90.
88. Good LB. Hypertension Highlights: Blood Pressure Targets, Global Risk Factors, and

Diabetes - the Latest Data Are not Encouraging. Medscape 2011. Disponível em: URL: <http://www.medscape.com> [Acedido em 03/08/2011].

89. Chalmers J, Joshi R, Kengne AP, et al. Efficacy and safety of fixed combination of perindopril and indapamide in type 2 diabetes: results from ADVANCE in context of available evidence. *J Hypertens Suppl.* 2008;26(3):S21-7.
90. Chalmers J, Kengne AP, Joshi R, Perkovic V, Patel A. New insights from ADVANCE. *J Hypertens Suppl.* 2007;25(1):S23-30.
91. Zannad F. Implications of the ADVANCE study for clinical practice. *J Hypertens Suppl.* 2008;26(3):29-32.
92. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care.* 2009;32(11):2068-74.
93. Weir MR, Zappe D, Orloski LA. How early should blood pressure control be achieved for optimal cardiovascular outcomes? *Journal of Human Hypertension.* 2011;25(4):211-7.
94. Parati G, Bilo G, Ochoa JE. Benefits of tight blood pressure control in diabetic patients with hypertension: importance of early and sustained implementation of effective treatment strategies. *Diabetes Care.* 2011;34(2):S297-303.
95. Fuller J, Stevens LK, Chaturvedi N, Holloway JF. (2007) WITHDRAWN: Antihypertensive therapy for preventing cardiovascular complications in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst.* 18;(4):CD002188.
96. 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(15):1577-89.
97. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al. Hypertension management in patients with diabetes: the need for more aggressive therapy. *Diabetes Care.* 2003;26(2):355-9.
98. Reddy SV, Bhatia E. Intensive glycaemic control in type 2 diabetes mellitus: does it improve cardiovascular outcomes? *Natl Med J India.* 2011;24(1):21-7.
99. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363(3):233-44.
100. Hicks P, Westfall J, Van Vorst R, et al. Action or Inaction? Decision Making in Patients With Diabetes and Elevated Blood Pressure in Primary Care. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2580-85.

101. Direcção Geral de Saúde. Elementos Estatísticos – Informação Geral. Direcção Geral de Saúde (2009).
102. Alvarenga, C. Hipertensão arterial na Diabetes Mellitus tipo 2 – evidência para a abordagem terapêutica. Rev Port Clin Geral 2005;21:597-604.
103. Osher E, Stern N. Diastolic pressure in type 2 diabetes: can target systolic pressure be reached without "diastolic hypotension"? Diabetes Care. 2008;31:S249-54.
104. Gomes R. Mudança dos hábitos de vida das pessoas com diagnóstico de hipertensão arterial. Porto: Universidade Fernando Pessoa: 2010.