

Metas de pressão arterial em pacientes com diabetes

Blood pressure goals in patients with diabetes

Roberta Arnoldi Cobas¹, Marília de Brito Gomes¹

RESUMO

A coexistência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes aumenta de forma sinérgica o risco de complicações micro e macrovasculares. Pressão arterial abaixo de 130/80 mmHg tem sido recomendada para pacientes diabéticos por diferentes sociedades médicas e, na presença de proteinúria (1-2 g/dia) ou insuficiência renal crônica, níveis abaixo de 120/75 mmHg são indicados. Os grandes estudos clínicos que compararam os efeitos das intervenções anti-hipertensivas intensiva e convencional em pacientes diabéticos apresentam diferenças metodológicas quanto às características clínicas dos pacientes estudados, metas de pressão arterial objetivadas e definições de desfecho. Logo, os resultados encontrados também são divergentes. A busca de metas de pressão arterial rigorosas geralmente requer associação de múltiplas drogas e pode resultar em eventos adversos em populações de risco, especialmente portadoras de coronariopatia. Fatores como idade, presença de doença cardíaca preexistente ou nefropatia e/ou fatores de risco para complicações micro ou macrovasculares devem ser considerados ao se definirem as metas do tratamento anti-hipertensivo, já que os riscos e benefícios diferem entre populações de diferentes características.

PALAVRAS-CHAVE

Diabetes, hipertensão arterial, tratamento.

ABSTRACT

The coexistence of hypertension and diabetes synergistically increases the risk of macrovascular and microvascular complications. Blood pressure levels below 130/80 mmHg have been recommended for diabetic patients by various medical societies and in the presence of proteinuria (1-2 g/day) or chronic renal failure, levels below 120/75 mmHg are indicated. Large clinical studies which compared the effects of intensive and conventional antihypertensive interventions in patients with diabetes present methodological differences regarding clinical features of studied patients, blood pressure goals and outcome definitions. Therefore, the results also differ. The search for stringent blood pressure targets generally requires combination of multiple drugs and may result in adverse events in populations at risk, especially patients with coronary artery disease. Factors such as age, presence of pre-existing heart disease or nephropathy and/or risk factors for micro or macrovascular complications, should be considered in setting the goals of antihypertensive treatment, since the risks and benefits differ between populations with different characteristics.

KEYWORDS

Diabetes, blood pressure, targets.

INTRODUÇÃO

O tratamento de pacientes diabéticos hipertensos ainda representa um desafio aos clínicos. Sabe-se que a coexistência de HAS e diabetes aumenta de forma sinérgica o risco de complicações micro e macrovasculares, o qual diminui significativamente com o tratamento agressivo^{1,2}. Entretanto, essa forma de tratamento intensivo pode resultar em eventos adversos e ainda permanecem dúvidas sobre até que nível se deve reduzir a pressão arterial (PA).

DETERMINAÇÃO DOS ALVOS TERAPÊUTICOS

Diferentes sociedades médicas têm recomendado obtenção de PA mais baixa que a usual em pacientes diabéticos (Tabela 1).

Portadores de diabetes constituem um grupo heterogêneo de pacientes, com características clínicas diferentes dependendo do estágio da doença em que se encontram. Dessa forma, dependendo da idade, duração da doença, grau de exposição à hiperglicemia e presença de complicações micro ou macrovasculares, apresentam riscos de evolução das complicações crônicas ou morte precoce diferentes. A exposição a fatores ambientais conhecidos sabidamente define esse risco, porém fatores genéticos também têm participação na suscetibilidade a complicações.

Em pacientes portadores de diabetes tipo 1 (DM1), a dificuldade em estabelecer metas ideais e ponto de corte para início de tratamento é ainda maior. São pacientes jovens, nos quais o desenvolvimento de HAS habitualmente se inicia com o surgimento de nefropatia diabética. Estudo observacional com adultos portadores de DM1 seguidos por 10 anos sugere níveis de PA menores que 120/80 mmHg ideais para esse grupo de pacientes⁷.

ALVOS DE PRESSÃO ARTERIAL E RISCO CARDIOVASCULAR

Estudos clínicos que compararam os efeitos de intervenções anti-hipertensivas intensiva e convencional sobre desenvol-

vimento de eventos cardiovasculares foram conduzidos em pacientes diabéticos (Tabela 2).

Deve-se ressaltar que as características clínicas dos pacientes estudados, as metas de PA objetivadas e as definições de desfecho divergem entre os diferentes estudos.

No UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), efeitos benéficos sobre as complicações crônicas e mortalidade pelo diabetes foram obtidos atingindo PA de 144/82 mmHg no grupo de tratamento intensivo comparados a 150/85 mmHg no grupo convencional ($p < 0,001$). Observou-se que a PA atingida no UKPDS, que mostrou benefícios, encontrava-se acima das metas atualmente recomendadas¹.

No estudo HOT (*Hypertension Optimal Treatment*), os níveis de PA atingidos nos três grupos-alvo [pressão arterial diastólica (PAD) ≤ 90 , 85 e 80 mmHg] foram 144/85 mmHg, 141/83 mmHg e 140/81 mmHg, respectivamente. Comparando-se os grupos-alvo PAD ≤ 90 vs. PAD ≤ 80 , observou-se diminuição da ocorrência de eventos cardiovasculares e mortalidade cardiovascular⁸.

Ambos os estudos mostram que a redução da PAD, em níveis tão pequenos quanto 5 mmHg, diminui significativamente o risco de desfechos adversos relacionados ao diabetes.

No estudo ABCD H (*Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*), os níveis de PAD atingidos nos grupos intensivo e convencional foram 132/78 mmHg e 138/86 mmHg, respectivamente. Não houve diferença entre as intervenções quanto à progressão de normoalbuminúria para microalbuminúria (25% no grupo intensivo vs. 18% no grupo convencional, $P = 0,20$) ou de microalbuminúria para macroalbuminúria (16% no grupo intensivo vs. 23% no grupo convencional, $P = 0,28$), assim como quanto à progressão de retinopatia (30% no grupo intensivo vs. 34%, no grupo convencional, $p = 0,42$) e neuropatia diabéticas (40% no grupo intensivo vs. 31% no grupo convencional, $p = 0,79$)⁹.

Nota-se que a maior parte dos estudos evidencia o benefício do tratamento anti-hipertensivo intensivo sobre o risco de acidente vascular cerebral (AVC).

Tabela 1. Alvos terapêuticos dos níveis pressóricos em pacientes portadores de diabetes

Alvos terapêuticos	Sociedade Brasileira de Hipertensão ³	Sociedade Brasileira de Diabetes 2009 ⁴	American Diabetes Association ⁵	International Diabetes Federation ⁶
PAS/PAD mmHg	< 130/80	< 130/80	<130/80*	<130/80
Se IRC ou proteinúria acima de 1-2/dia		< 120/75		

* Se atingidos com segurança.

IRC: insuficiência renal crônica; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

Tabela 2. Estudos clínicos conduzidos em pacientes portadores de diabetes comparando tratamento anti-hipertensivo intensivo e convencional

Estudo	Intervenção e metas de pressão (mmHg)	População	Seguimento	Desfechos	Risco relativo
UKPDS, 1998 ¹	Intensivo (n = 758, PA < 150/85) Convencional (n = 390, PA < 180/105) Captopril ou atenolol	DM2	8,4 anos	Mortalidade total Morte relacionada ao DM AVC fatal e não fatal IAM fatal e não fatal	0,83 (0,65-1,06) 0,68 (0,5-0,92)* 0,58 (0,37-0,9)* 0,68 (0,5-0,92)*
HOT, 1998 ⁸	N = 499, PAD ≤ 80 N = 501 PAD ≤ 85 N = 501, PAD ≤ 90 Felodipina Comparação dos grupos ≤ 90 vs. grupo ≤ 80	Pacientes com PAD 100-115 Subgrupo de diabéticos (n = 1.501)	3,8 anos	Eventos cardiovasculares maiores (IAM, AVC, morte CV) IAM AVC Morte CV Mortalidade total	2,06 (1,24-3,44)* 2,01 (0,81-4,97) 1,43 (0,68-2,99) 3,0 (1,28-7,08)* 1,77 (0,98-3,21)
ABCD H, 2000 ⁹	Intensivo (n = 237, PAD < 75) vs. convencional (n = 233, PAD 80-89) Nisoldipina ou enalapril	DM com PAD ≥ 90	5,3 anos	Morte CV IAM Insuficiência cardíaca Mortalidade total Morte não CV AVC (fatal e não fatal) Evento CV maior	0,54 (0,2-1,43) 1,12 (0,56-2,25) 0,98 (0,4-2,43) 0,45 (0,22-0,92)* 0,36 (0,12-1,11) 0,98 (0,4-2,43) 0,91 (0,6-1,37)
ABCD N, 2002 ¹²	Intensivo (n = 237, PAD 10 mmHg abaixo basal), convencional (n = 243, PAD 80-89) Nisoldipina ou enalapril vs. placebo	DM 2 normotensos	5 anos	Morte CV IAM Insuficiência cardíaca Mortalidade total Morte não CV	1,48 (0,65-3,4) 1,3 (0,68-2,5) 1,12 (0,5-2,49) 0,92 (0,5-1,7) 0,47 (0,16-1,32)
ACCORD, 2008 ¹⁴	Intensivo (n = 2.363, PAS < 120) Convencional (n = 2.371, PAS < 140)	DM2 de alto risco (DCV ou +2 FR)	4,7 anos	Eventos CV não fatais AVC fatal e não fatal Mortalidade CV Mortalidade total AVC (fatal e não fatal) Evento CV maior	0,88 (0,74-1,05) 0,58 (0,39-0,88)* 1,04 (0,73-1,48) 1,05 (0,84-1,30) 0,32 (0,1-0,95)* 0,97 (0,64-1,47)

* Estatisticamente significativos.

ABCD: *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*; ACCORD: *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*; AVC: *acidente vascular cerebral*; CV: *cardiovascular*; DM2: *diabéticos tipo 2*; HOT: *Hypertension Optimal Treatment*; HVE: *hipertrofia ventricular esquerda*; IAM: *infarto agudo do miocárdio*; PA: *pressão arterial*; PAD: *pressão arterial diastólica*; UKPDS: *United Kingdom Prospective Diabetes Study*.

ALVOS DE PRESSÃO ARTERIAL E NEFROPATIA

Mesmo nos pacientes sem acometimento renal, uma PA elevada no estado pré-proteinúrico está relacionada ao risco de desenvolvimento subsequente de proteinúria persistente. Uma vez que o paciente com DM2 desenvolva proteinúria, o declínio da função renal acentua-se¹⁰.

O principal objetivo do tratamento de pacientes com nefropatia diabética deve ser prevenir progressão de nefropatia e eventos cardiovasculares. O estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) foi o primeiro a designar aleatoriamente indivíduos com insuficiência renal, incluindo aqueles com diabetes, para diferentes níveis de pressão arterial média (PAM ≤ 107 vs. ≤ 92 mmHg), objetivando avaliar os efeitos sobre a progressão da nefropatia. O tratamento anti-hipertensivo preferencial incluiu inibidores da enzima conversora da angiotensina seguidos de bloqueadores de canal de cálcio. A frequência de sintomas de hipotensão foi maior no grupo de tratamento intensivo, porém

não houve diferença em relação a hospitalizações e morte. Este estudo observou que a redução da PA para valores abaixo de 130/85 mmHg retarda a progressão da nefropatia em pacientes hipertensos diabéticos. Para pacientes com excreção urinária de proteína > 1 g/dia, o alvo de PA deve ser uma PAM ≤ 92 mmHg, equivalente à PA < 125/75 mmHg¹¹.

O efeito de reduções adicionais da PA também foi avaliado em pacientes diabéticos normotensos. No estudo ABCD N, não foi observado benefício na redução dos níveis de PAD em 10 mmHg abaixo do basal quanto a mortalidade ou eventos cardiovasculares. Os níveis de PA atingidos nos grupos de tratamento intensivo e convencional foram, respectivamente, 128/75 mmHg vs. 137/81 mmHg (P < 0,0001). Não foi evidenciada diferença entre os grupos em relação à depuração de creatinina, porém um menor percentual de pacientes tratados intensivamente progrediu de normoalbuminúria para microalbuminúria (p = 0,012) e de microalbuminúria para macroalbuminúria

($p = 0,028$). O grupo intensivo também apresentou menor progressão de retinopatia diabética ($p = 0,019$)¹².

RISCOS ASSOCIADOS AO TRATAMENTO INTENSIVO DA PRESSÃO ARTERIAL

A busca de metas PA rigorosas pode resultar em eventos adversos em populações de risco, especialmente portadores de coronariopatia. A hipotensão arterial diastólica é um fator de risco para o aumento de eventos coronarianos, principalmente em pacientes com idade avançada, pois resulta em redução da perfusão tecidual.

Ao analisar dados de um subgrupo de pacientes diabéticos com doença arterial coronariana participantes do *International Verapamil-Trandolapril Study* (INVEST), aqueles cuja pressão arterial sistólica (PAS) foi reduzida para 130 a 140 mmHg apresentaram um desfecho melhor do que aqueles com pressões sistólicas superiores a 140 mmHg. Entretanto, naqueles cuja PAS foi reduzida para menos de 130 mmHg aparentemente não houve qualquer benefício adicional, além de apresentarem taxas de mortalidade mais altas. A maior mortalidade nesse subgrupo iniciou-se quando os níveis de PAS foram reduzidos para 115 mmHg ou menos. O INVEST foi um estudo retrospectivo, portanto seus resultados devem ser interpretados com cautela¹³.

Em contrapartida, quando alvos mais rigorosos de PAD foram atingidos em pacientes diabéticos hipertensos (PAD < 75 mmHg), foi observada redução da mortalidade total⁹, o mesmo não acontecendo quando diabéticos normotensos eram submetidos a tratamento intensivo buscando redução de 10 mmHg da PAD basal¹².

É importante ressaltar que, para obtenção das metas precoces, associações de drogas são geralmente necessárias. De fato, um terço dos pacientes alocados para tratamento intensivo no UKPDS necessitou acrescentar pelo menos três drogas para atingir o alvo proposto¹.

Na prática clínica, esse fato ressalta a necessidade de adequada adesão do paciente ao tratamento e monitorização de possíveis efeitos colaterais de drogas ou interações medicamentosas.

De fato, no estudo ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), os eventos adversos graves atribuídos ao tratamento anti-hipertensivo ocorreram em 3,3% e 1,3% dos pacientes dos grupos intensivo e convencional, respectivamente ($P < 0,001$). Uma elevação da creatinina sérica e a incidência de síncope, bradicardia, hipercalemia e hipotensão arterial foram mais frequentes com o controle intensivo. Apesar da pequena diminuição da função renal com um controle intensivo, não houve diferença entre os grupos no desenvolvimento de insuficiência renal terminal ou progressão para diálise¹⁴.

DIABETES TIPO 1

Um dos fatores de risco definidos para o desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares no DM1 é a hipertensão arterial¹⁵. Diferentes estudos demonstraram que pacientes portadores de DM1 apresentam maior prevalência de HAS quando comparados à população não diabética¹⁶ e, em grande parte, esse evento foi associado à presença de nefropatia¹⁷.

A HAS foi considerada fator preditor de doença arterial coronariana (DAC) total em pacientes com DM1¹⁸ e apresenta forte correlação com a incidência de complicações¹⁹.

Um estudo observacional prospectivo com 589 pacientes adultos com DM1 diagnosticado na infância avaliou a incidência de morte e complicações do diabetes com o objetivo de determinar os níveis de lipídios plasmáticos e PA, a partir dos quais o risco de complicações aumenta. Níveis de PA acima de 120/80 mmHg estiveram associados a maior risco de mortalidade, DAC e nefropatia clínica¹⁹.

CONCLUSÃO

A necessidade de individualizar o tratamento da PA e as metas para os pacientes com diabetes possivelmente será ratificada em futuro próximo.

Fatores como idade, presença de doença cardíaca preexistente ou nefropatia e/ou fatores de risco para complicações micro ou macrovasculares devem ser considerados ao se definirem as metas do tratamento anti-hipertensivo, já que os riscos e benefícios diferem entre populações de diferentes características.

REFERÊNCIAS

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ*. 1998;317:713-20.
2. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.
3. VI Diretrizes da Sociedade Brasileira de Hipertensão. *Rev Bras Hipertens*. 2010;17:5-6.
4. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009/Sociedade Brasileira de Diabetes. 3. ed. Itapevi, SP: Araújo Silva Farmacêutica; 2009.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes, 2009. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 1):S13-61.
6. International Diabetes Federation. Global Guidelines for type 2 diabetes, 2005. Disponível em: <http://www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-0>.
7. Orchard T, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ. Lipid and Blood Pressure Treatment Goals for Type 1 Diabetes. 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2001;24:1053-9.
8. Hansson L, Zanchetti A, Caruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
9. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(Suppl. 2):B54-64.
10. Zelmanovitz T, Gerchman F, Balthazar APS, Thomazelli FCS, Matos JD, Canani LH. Diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr*. 2009;1:10.
11. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, et al. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. The modification of diet in renal disease study group. *Hypertension*. 1997;29:641-50.

12. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.* 2002;61:1086-97.
13. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, *et al.*; for the INVEST Investigators. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2805-16.
14. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, *et al.* Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1575-85.
15. Mathiesen ER, Ronn B, Storm B, Foght H, Deckert T. The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. *Diabet Med.* 1995;12:482-7.
16. Maahs DM, Kinney GL, 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;28:301-6.
17. Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Saelan H, Deckert T. Prevalence of hypertension in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1990;33:404-10.
18. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, *et al.* Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes. 10-year follow-up data from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2003;26:1374-9.
19. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes. 10-year incidence data from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2001;24:1053-9.