

INTENSIDADE DO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO EM PACIENTES DIABÉTICOS

Wilson Dozza Moreira, Rafael Luiz Reinehr, Flávio Danni Fuchs

Os benefícios do tratamento anti-hipertensivo, observados em pacientes não-diabéticos em termos de prevenção de desfechos mórbidos e fatais, têm maior magnitude em pacientes com diabetes melito. Diversos estudos demonstraram que a redução mais agressiva da pressão arterial em pacientes com diabetes diminui a progressão de nefropatia diabética em pacientes com proteinúria. Dois ensaios clínicos completos compararam diferentes intensidades de tratamento, a menos de 80 mmHg e a menos de 150/85 mmHg, sobre a incidência de desfechos clínicos em pacientes com diabetes, demonstrando redução clinicamente relevante naquela incidência. As diretrizes de tratamento anti-hipertensivo reafirmam essa conduta, indicando tratamento anti-hipertensivo medicamentoso em pacientes diabéticos com pressão arterial superior a 130/85 mmHg.

Palavras-chave: hipertensão arterial, proteinúria, mortalidade.

Rev Bras Hipertens 1999;3:308-12

Unidade de Hipertensão Arterial — Serviço de Cardiologia — Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Endereço para correspondência:

Serviço de Cardiologia — Hospital de Clínicas de Porto Alegre — Rua Ramiro Barcelos, 2350 — CEP 90035-003 — Porto Alegre — RS

Recebido para aprovação:16/8/99. Aceito para publicação:14/9/99.

INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito, freqüentemente associados, potencializam seus riscos para a incidência de doença cardiovascular aterosclerótica. A coexistência de hipertensão arterial e diabetes melito está aumentando nos países industrializados. Aos 45 anos, aproximadamente 40% dos pacientes com diabetes melito tipo 2 são hipertensos⁽¹⁾ e 35% a 75% das complicações cardiovasculares e nefrológicas nos pacientes diabéticos são atribuídas à hipertensão arterial⁽²⁾.

Inúmeros estudos de coorte identificaram associação direta entre pressão arterial e risco de acidente vascular encefálico, doença arterial coronariana e morte prematura. Ensaios clínicos demonstraram a eficácia de fármacos anti-hipertensivos em reduzir a incidência de morbidade e mortalidade cardiovasculares, mas permanece em aberto a seguinte questão: qual é o nível ótimo de redução da pressão arterial?

Define-se como nível ótimo de redução da pressão arterial aquele em que se previne ao

máximo todo e qualquer evento mórbido ou fatal relacionado à hipertensão. A redução da pressão arterial com fármacos diminui a morbidade e a mortalidade cardiovasculares, notadamente acidente vascular encefálico, eventos coronarianos, insuficiência cardíaca e doença renal^(3, 4). Persiste, no entanto, o risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares aumentado, a despeito da redução da pressão arterial em pacientes sob tratamento anti-hipertensivo, quando comparados à população realmente normotensa⁽⁵⁾. Aventam-se duas hipóteses para explicar esse fato: a de que a pressão tratada raramente é reduzida a níveis considerados normais⁽⁶⁻⁸⁾ ou que a redução excessiva da pressão arterial resultaria em aumento dos riscos cardiovasculares⁽⁹⁻¹¹⁾, principalmente em pacientes com cardiopatia isquêmica⁽¹⁰⁾.

Outras explicações propostas são a potencial toxicidade intrínseca dos fármacos anti-hipertensivos, que não permitiria redução a zero do risco cardiovascular, e a persistência de outros fatores de risco para aterosclerose que acompanham a hipertensão, a chamada síndrome

plurimetabólica: diabetes melito, hiperinsulinismo/resistência à insulina, hiperuricemia, dislipidemia e obesidade centrípeta.

Três estudos capitais que tentam responder a questão acima proposta em pacientes diabéticos são o HOT⁽⁶⁾, o UKPDS-38⁽¹²⁾ e o ABCD⁽¹³⁾. Os dois primeiros avaliaram o impacto de diferentes reduções da pressão arterial sobre a incidência dos eventos previamente definidos e já têm seus resultados finais publicados. O terceiro conta apenas com a análise parcial de um subgrupo de pacientes.

QUAL O GRAU DE EVIDÊNCIA?

Apesar de ainda não haver consenso acerca dos valores ideais de pressão arterial a serem atingidos em pacientes hipertensos e com diabetes melito, as duas grandes diretrizes internacionais de manejo de hipertensão arterial convergem na recomendação. A elaborada pela Organização Mundial da Saúde e Sociedade Internacional de Hipertensão⁽¹⁴⁾ recomenda que a pressão arterial deva ser reduzida abaixo de 130/85 mmHg em pacientes diabéticos. O mesmo é preconizado pelo JOINT VI⁽¹⁵⁾, que ressalta a importância da associação entre hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito. Nesse grupo de pacientes, pressão arterial classificada como superior à normalidade (130-139/85-89 mmHg) requer tratamento medicamentoso associado às medidas não-farmacológicas, com o objetivo de manter a pressão arterial abaixo de 130/85 mmHg⁽⁷⁾.

Essas recomendações baseiam-se em estudos que avaliaram o efeito do tratamento sobre a progressão da nefropatia diabética. O estudo "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD)⁽¹⁶⁾ sugere que a pressão arterial deva ser reduzida a menos de 130/80 mmHg em pacientes com proteinúria de 0,25 a 1,0 g/dia e a menos de 125/75 mmHg naqueles com proteinúria superior a 1,0 g/dia. Outros estudos reforçam o benefício do tratamento anti-hipertensivo em prevenir ou reduzir a progressão de nefropatia diabética⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, inclusive em pacientes normotensos^(20, 21). Nestes, pode haver um efeito específico dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

No ensaio "Hypertension Optimal Treatment" (HOT)⁽⁶⁾, 18.970 pacientes com 61,5 anos em média, com pressão arterial diastólica entre 100 mmHg e 115 mmHg, foram alocados aleatoria-

mente para tratamentos que tiveram por objetivo reduzir a pressão diastólica a menos de 90 mmHg, menos de 85 mmHg e menos de 80 mmHg. O objetivo desse estudo era determinar se com menores níveis de pressão arterial diastólica seria possível promover-se redução de eventos cardiovasculares. Para atingir os níveis descritos, iniciava-se o tratamento com felodipina 5 mg uma vez ao dia em todos os grupos. O segundo passo adicionava inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou betabloqueador, seguindo-se como terceiro passo o aumento da dose de felodipina para 10 mg ou a duplicação da dose de inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou betabloqueador (quarto passo), ainda existindo a possibilidade de se incluir um diurético caso os níveis preestabelecidos não fossem alcançados. Ao final do estudo, os níveis médios de pressão obtidos foram de 81,1 mmHg, 83,2 mmHg e 85,2 mmHg nos grupos alocados para atingir pressão arterial diastólica menor que 80 mmHg, menor que 85 mmHg e menor que 90 mmHg, respectivamente.

No grupo de 1.501 pacientes com diabetes melito no início do estudo, detectou-se redução absoluta de 11,9 eventos cardiovasculares maiores por 1.000 pacientes/ano ($p < 0,005$), beneficiando o grupo randomizado para reduzir a pressão a menos de 80 mmHg comparativamente ao grupo de 90 mmHg. Também houve diferenças estatisticamente significativas nessa mesma comparação para eventos cardiovasculares maiores incluindo infarto do miocárdio silencioso (diminuição de 16,4 eventos/1.000 pacientes/ano) e mortalidade cardiovascular (diminuição de 3,7 mortes/1.000 pacientes/ano). Houve tendência não-significativa ($p = 0,068$) de redução na mortalidade total.

Dois aspectos devem ser salientados na análise desse estudo: o primeiro é o fato de que doses progressivamente maiores de outros fármacos, entre eles fármacos que sabidamente interferem na morbidade e na mortalidade cardiovasculares — diuréticos, betabloqueadores e inibidores da enzima de conversão da angiotensina — foram introduzidos de forma cumulativa, sendo seu uso obviamente mais frequente nos pacientes do grupo alocado a pressão mais baixa. Outro aspecto a considerar é que a queda de pressão arterial obtida não foi igual à esperada, o grupo 80 mmHg não atingiu esse objetivo e o grupo 90 mmHg chegou a valores

inferiores a 85 mmHg. Permanece em aberto a indagação sobre qual o efeito de reduções mais acentuadas de pressão arterial, apesar de este, pela experiência do estudo HOT, ser um objetivo dificilmente atingido.

O "United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS-38)⁽¹²⁾, desenhado para comparar o controle estrito da pressão arterial (objetivando níveis < 150/85 mmHg) com controle menos estrito (< 180/105 mmHg), alocou 758 pacientes com diabetes melito tipo 2, com 56 anos em média, para a primeira estratégia e 390 para a segunda. O seguimento foi de 8,4 anos. Os pacientes do grupo de controle estrito foram tratados com captopril ou atenolol, que deveriam ser evitados pelos pacientes do grupo menos estrito. Os eventos de interesse primários do estudo foram:

- a) qualquer evento relacionado ao diabetes melito: morte súbita, morte por hipo ou hiperglicemia, infarto do miocárdio fatal ou não-fatal, angina, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico, insuficiência renal, amputação (de pelo menos 1 dígito), hemorragia vítrea, fotocoagulação retiniana, cegueira de um olho ou extração de catarata;
- b) morte relacionada ao diabetes melito: morte por infarto do miocárdio, morte súbita, acidente vascular encefálico, doença vascular periférica, doença renal, hiper ou hipoglicemia;
- c) morte por todas as causas.

Os pacientes do grupo estrito tiveram redução de 24% em qualquer evento relacionado ao diabetes, 32% de mortes relacionadas ao diabetes, diminuição de 44% em acidentes vasculares encefálicos e 37% na incidência de doença microvascular, representando redução absoluta de risco de 16, 7, 5 e 7 eventos por 1.000 pacientes tratados por ano, respectivamente.

No UKPDS-39⁽²²⁾ compararam-se, entre os pacientes do grupo de tratamento estrito, os efeitos de atenolol e captopril sobre a incidência dos eventos citados anteriormente. Ambos foram igualmente efetivos em reduzir a pressão arterial, com uma proporção similar de pacientes necessitando 3 ou mais fármacos anti-hipertensivos.

Captopril e atenolol foram igualmente eficazes em reduzir o risco de eventos micro e macrovasculares.

No ensaio "Appropriate Blood Pressure Control in NIDDM" (ABCD)⁽¹³⁾, foram alocados 950 pacientes com diabetes melito tipo 2 a tratamento intensivo (objetivava reduzir a pressão arterial diastólica a menos de 75 mmHg) ou tratamento moderado (pressão-alvo entre 80 mmHg e 89 mmHg). Em desenho fatorial, comparou, também, os efeitos de nisoldipina, um bloqueador dos canais de cálcio, com enalapril, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina, sobre a prevenção ou progressão de nefropatia, neuropatia e retinopatia diabética e doença cardiovascular. Os pacientes foram estratificados pela presença de hipertensão arterial.

Até o momento, foram publicados somente os resultados de análise parcial do grupo de pacientes hipertensos⁽²³⁾, demonstrando maior incidência de infartos fatais e não-fatais nos pacientes tratados com nisoldipina (10,6% "versus" 2,1% no grupo tratado com enalapril em 5 anos). Como não havia placebo, não se pode discriminar se esse resultado reflete efeito deletério da nisoldipina ou efeito protetor do enalapril.

CONCLUSÃO

Os dois estudos dirigidos especificamente à questão analisada nesta revisão não produziram grupos de comparação com pressão arterial nos níveis preconizados pelas diretrizes internacionais, inferiores a 130/85 mmHg. Apesar disso, sugerem fortemente que tentativas de redução mais acentuada da pressão arterial em pacientes com diabetes melito e hipertensão arterial exerçam efeito preventivo de desfechos relacionados a ambos os fatores de risco, como doença vascular aterosclerótica, ou de complicações mais diretamente dependentes do diabetes melito. A experiência desses ensaios clínicos demonstra ser muitas vezes necessário utilizar-se mais que um anti-hipertensivo para atingir esse objetivo, mas ainda assim trata-se de uma estratégia custo-efetiva^(24, 25).

INTENSITY OF ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT IN PATIENTS WITH DIABETES

Wilson Dozza Moreira, Rafael Luiz Reinehr, Flávio Danni Fuchs

Antihypertensive drug treatment is more efficacious to prevent cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes than in non-diabetics. Several studies have shown that a more intense reduction of blood pressure reduces the progression of diabetic nephropathy in patients with proteinuria. In two clinical trials with patients with hypertension and diabetes, different strategies of blood pressure reduction were compared. In one, the lower level group aimed to have diastolic blood pressure lower than 80 mmHg, and in the other, lower than 150/85 mmHg. Both studies showed a substantial reduction in the incidence of clinical endpoints in patients allocated to the aggressive strategy. These findings justify the recommendations from international guidelines on the diagnosis and management of hypertension, e.g., to start antihypertensive drug treatment in patients with diabetes and blood pressure equal or higher than 130/85 mmHg.

Key words: hypertension, proteinuria, mortality.

Rev Bras Hipertens 1999;3:308-12

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hypertension in diabetes study group, HDS 1. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993;11:309-17.
2. Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions. *J Hypertens* 1997;2:S55-S62.
3. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebich NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
4. MacMahon S, Rodgers A. The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 1993;15:967-78.
5. Andersson OK, Almgren T, Persson B, Samuelsson O, Hedner T, Wilhelmsen L. Survival in treated hypertension: follow up after ten decades. *Br Med J* 1998;17:167-71.
6. Hansson L, Zanchetti A, Carruther SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
7. Hansson L. The optimal blood pressure reduction. *J Hypertens* 1996;14:S55-S59.
8. Ruilope LM. The hidden truth: what do the clinical trials really tell us about blood pressure control? *J Hum Hypertens* 1995;9(suppl 2):S3-S7.
9. Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias J. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987;1:581-5.
10. D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB, Cruickshank JM. Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease in presence of myocardial infarction: the Framingham Study. *Br Med J* 1991;303:385-9.
11. Farnett K, Mulrow CD, Linn WD, Lucey CR, Tuley MR. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA* 1991;265:489-95.
12. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes — UKPDS 38. *Br Med J*

- 1998;317:703-13.
13. Schrier RW, Estacio RO, Jeffers B. Appropriate Blood Pressure Control in NIDDM (ABCD) Trial. *Diabetologia* 1996;39:1646-54.
 14. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
 15. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure — JOINT VI. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-45.
 16. Hebert LA, Kusek JW, Greene T, Agodoa LY, Jones CA, Levey AS, et al. Effects of blood pressure control on progressive renal disease in blacks and whites. Modification of Diet in Renal Disease — MDRD. *Hypertension* 1997;30:428-35.
 17. Rodby RA, Rohde R, Evans J, Bain RP, Mulcahy WS, Lewis EJ. The study of the effect of intensity of blood pressure management on the progression of type 1 diabetic nephropathy: study design and baseline patient characteristics. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1775-81.
 18. Parving HH. Impact of blood pressure and antihypertensive treatment on incipient and overt nephropathy, retinopathy, and endothelial permeability in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991;14:260-9.
 19. Sawicki PT, Mühlhauser I, Didjurgeit U, Berger M. Effects of intensification of antihypertensive care in diabetic nephropathy. *J Diab Compl* 1995;9:315-7.
 20. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med* 1995;99:497-504.
 21. Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar Dayan Y, Ravid D, Rachmani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus — a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:982-98.
 22. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes — UKPDS 39. *Br Med J* 1998;317:713-20.
 23. Estacio RO, Barriet W, Jeffers MS, Hiatt WB, Biggerstaff SL, Gifford N, et al. The effect of Nisoldipine as compared with Enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
 24. UK Prospective Diabetes Study Group. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. *Br Med J* 1998;317:720-6.
 25. Shepard DS, Hodgkin D. Cost effectiveness of intensive treatment of hypertension. *Am J Manag Care* 1998;4:S765-S769.