

HIPERTENSÃO ARTERIAL ASSOCIADA AO DIABETES MELLITUS

HYPERTENSION ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS

Marcus Vinícius Bolívar Malachias¹

RESUMO

A associação de hipertensão arterial (HA) e diabetes *mellitus*, sobretudo do tipo 2 (DM2), é muito frequente na prática clínica. A elevada prevalência das duas condições clínicas e a potencialização do risco aos órgãos-alvo - coração, rins, cérebro e artérias, têm merecido um enorme número de publicações que puderam avaliar os diferentes aspectos desse universo particular de pacientes, desde a fisiopatologia à intervenção. Tais recentes evidências têm ampliado o conhecimento e as possibilidades de prevenção e controle desses pacientes, mediante mudanças nas recomendações de novas diretrizes. Neste artigo, revisaremos as recentes discussões e normatizações para o controle da hipertensão em pacientes com diabetes *mellitus*, com especial atenção às metas tensionais e escolhas terapêuticas.

Descritores: Hipertensão; Diabetes *Mellitus*; Prevenção & Controle.

ABSTRACT

The association of hypertension (HTN) and diabetes mellitus, especially type 2 (DM2), is very common in clinical practice. The high prevalence of these two clinical conditions and the increase of risk to the target organs - heart, kidneys, brain and arteries - have received a great number of publications that could evaluate the different aspects of this particular universe of patients, from pathophysiology to intervention. Such recent evidence has broadened the knowledge and possibilities of prevention and control of these patients, through changes in the recommendations of new guidelines. In this article, we will review the recent contradictory and consensual opinions for the hypertension control in patients with DM2, with special attention to blood pressure goals and therapeutic choices.

Keywords: Hypertension; Diabetes Mellitus; Prevention & Control.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de HA entre os adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) está, em geral, entre 50% a 75% ao redor do mundo. Entre os adultos diabéticos obesos, as taxas de hipertensão são superiores a 70% na Ásia e acima de 80% na Europa, sendo menores nas Américas do Norte e do Sul, mas ainda assim acima de 30%.¹

IMPACTO DO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO NO DIABETES

O controle da hipertensão representa meta prioritária para a redução do risco cardiovascular e renal.² A redução das cifras pressóricas tem importante impacto na redução das complicações macro e microvasculares do DM2, conforme revelou o estudo UKPDS (*United Kingdom UK Prospective Diabetes Study*).³ Neste estudo, o controle pressórico (PA alcançada em torno de 140/80mmHg) resultou em redução de qualquer desfecho relacionado ao DM2 em 24%, de 32% nas mortes

relacionadas ao diabetes, de 44% de acidentes vasculares encefálicos (AVE) e 37% de complicações microvasculares do diabetes. O estudo HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*), que avaliou pacientes de alto risco cardiovascular, incluindo indivíduos com diabetes do tipo 2, demonstrou os benefícios do bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), por meio de um inibidor da enzima de conversão (IECA), na redução dos desfechos cardiovasculares nesses indivíduos, o que pode ter ocorrido pela redução pressórica alcançada no grupo tratado, sem desconsiderar efeitos benéficos específico da referida classe de fármacos.⁴

METAS PRESSÓRICAS

ACCORD

Dados inicialmente publicados do estudo *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) blood pressure trial*, revelaram que níveis de pressão arterial sistólica (PAS) abaixo de 120 mmHg não se associam a menores taxas de desfechos

1. Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Fundação Educacional Lucas Machado/FELUMA, Belo Horizonte, MG, Brasil.

2. Instituto de Hipertensão Arterial de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Correspondência: Marcus Vinícius Bolívar Malachias. Instituto de Hipertensão Arterial de Minas Gerais. Av. Contorno, 3915. Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP 30110-021. mbolivar@cardiol.br

primordiais em relação ao grupo controle, cuja meta pressórica foi de PAS abaixo de 140 mmHg, ocorrendo, inclusive, maior taxa de eventos adversos, como hipotensão, hipocalemia, e aumento da creatinina no grupo de tratamento intensivo (3,3% versus 1,3%).⁵ Naquela mesma publicação, no entanto, quando se observa a ocorrência de AVE, identifica-se maior proteção no grupo de PAS abaixo de 120 mmHg, com 36 eventos no grupo de tratamento intensivo contra 62 no grupo de meta abaixo de 140 mmHg (HR 0,59, 95% CI 0,39 a 0,89).⁵ Importante ressaltar que, para a prevenção de um evento (AVE), fez-se necessário tratamento intensivo continuado de 89 pacientes por cinco anos.⁵ Um revisão dos dados do ensaio ACCORD, posteriormente publicado, mostrou que o risco do desfecho primário foi menor nos grupos tratados intensamente para controle da glicemia (*hazard ratio* [HR] 0,67; IC 95% 0,50-0,91), da pressão arterial (HR 0,74; IC 95% 0,55-1,00), ou ambos (HR 0,71; IC 95%: 0,52-0,96) em comparação com o tratamento padrão combinado de pressão arterial (PA) e glicemia.⁶ Para os resultados secundários, o infarto do miocárdio (IM) foi significativamente reduzido pelo tratamento intensivo com glicemia e o AVE com a redução intensiva da PA. A maioria dos outros desfechos foram neutros ou favoreceram grupos de tratamento intensivo.⁶ Em conclusão, no ACCORD, em comparação com o tratamento padrão combinado, a redução intensiva da PA, assim como o tratamento intensivo da glicemia melhoraram os principais resultados de doença cardiovascular (DCV), sem benefício adicional de combinar as duas intervenções.^{5,6}

Outros ensaios e suas repercussões

O estudo SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) revelou benefícios de reduções mais intensas da PA em hipertensos de alto risco, mas não incluiu pacientes diabéticos.⁷ Há muitas diferenças no desenho do SPRINT e o ACCORD, indicando a necessidade de cautela na interpretação das conclusões aparentemente díspares de ambos.^{5,7} O estudo ACCORD recrutou quase metade dos pacientes alocados para o SPRINT e com idade média menor.⁵ O SPRINT incluiu uma faixa etária mais idosa (28% \geq 75 anos) e com doença renal crônica.⁷ O projeto fatorial 2X2 no estudo ACCORD, avaliando simultaneamente o efeito do controle glicêmico, contribuiu possivelmente para reduzir o poder estatístico da amostra da população, tanto que, em análises posteriores, a restrição da amostra aos indivíduos com controle intenso de PA independentemente dos níveis glicêmicos revelou redução de risco de 26%, em linha com os dados SPRINT.^{5,6} Portanto, os achados sugerem que a divergência entre os resultados dos dois estudos pode decorrer de diferenças no desenho, interações entre tratamentos concomitantes do ACCORD ou mesmo efeitos aleatórios. Não se pode, contudo, excluir a possibilidade de que mudanças específicas na função arteriolar e no fluxo sanguíneo próprios do diabetes possam ter influenciado a diferença entre os resultados dos dois estudos.⁷

Em relação à pressão arterial diastólica (PAD), o estudo HOT (*Hypertension Optimal Treatment Trial*) demonstrou, em diabéticos, uma redução de 51% no risco de desfechos cardiovasculares principais no braço de tratamento com objetivo de atingir PAD inferior a 80 mmHg (onde média real atingida de 81 mmHg) quando comparado com o braço de tratamento destinado a atingir uma PAD inferior a 90 mmHg.⁸

Recentes meta-análises

Ettehad D. et al. analisaram 123 estudos em meta-análise que envolveu 613.815 participantes.⁹ As análises de meta-regressão mostraram reduções de risco relativo proporcionais à magnitude das reduções da pressão arterial alcançadas.⁹ Cada redução de 10 mmHg na pressão arterial sistólica reduziu significativamente o risco de grandes eventos de DCV (risco relativo [RR] 0,80, IC 95% 0,77-0,83), doença cardíaca coronária (DAC) (0,83, 0,78-0,88), AVE (0,73, 0,68-0,77) e insuficiência cardíaca (IC) (0,72, 0,67-0,78), que, nas populações estudadas, levou a uma significativa redução de 13% na mortalidade por todas as causas (0,87, 0,84-0,91).⁹ No entanto, o efeito sobre a função renal não foi significativo (0,95, 0,84-1,07), sendo todas as tendências menores que 0,05.⁹ Não houve evidências claras de que a redução do risco proporcional na doença cardiovascular principal diferisse em relação a história basal da doença, com exceção do DM2 e doença renal crônica (DRC), para as quais foram detectadas reduções de risco menores porém significativas.⁹ A meta-análise concluiu que a redução da PA diminuiu significativamente o risco vascular em vários níveis de PA basal e comorbidades. Os resultados fornecem um forte suporte para reduções de PAS inferiores a 130 mmHg e proporcionou redução da PA em indivíduos com história de DCV, DAC, AVE, DM2, IC e DRC.⁹

Uma outra meta-análise relatou uma pequena redução no risco de AVE associada à redução da PA mais intensiva em adultos com DM2, mas encontrou resultados não conclusivos para mortalidade global e DAC.¹⁰ Algumas outras meta-análises recentes têm também questionado os benefícios do alcance de metas mais baixas de PA em diabéticos, como iguais ou inferiores a 130/80 mmHg, sugerindo uma associação em forma de curva J e aumento do número de desfechos.¹¹⁻¹³ Mas uma mais recente e abrangente meta-análise, de Bundy et al., incluindo maior número de ensaios de pacientes com DM2 e outras comorbidades, suportam os benefícios da redução até mais intensa da PAS em diabéticos, entre 120 e 124 mmHg, tendo servido de evidência principal à nova diretriz de hipertensão arterial da American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC) e mais 10 outras entidades norte-americanas, publicado em novembro de 2017, que atribui, definitivamente, metas mais agressivas de PA para diabéticos, assim como a maioria dos demais grupos de hipertensos.^{14,15}

Recomendações de Metas Pressóricas em DM2

Em vista dos resultados dos estudos clínicos e revisões sistemáticas recentes, a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, de 2016, assim como a nova diretriz norte-americana, de 2017, recomendam um alvo de PA inferior a 130/80 mmHg para pacientes diabéticos, se tolerado. Tais alvos são suportados por análises de meta-regressão com grau de recomendação (GR): I, nível de evidência (NE): B, para a pressão arterial sistólica e GR: IIb, NE: B, para a PAD.^{2,15}

É também importante destacar que, em pacientes com DAC, registros e estudos de coorte recentes mostraram um aumento nos eventos cardiovasculares fatais e não fatais, bem como um aumento de marcadores sub-clínicos, como troponina de alta sensibilidade, quando a PA atinge valores

inferiores a 120/70 mmHg, particularmente com PAD inferior a 60 mmHg. Assim, para pacientes coronarianos, as metas alvo de PA devem estar em uma faixa de segurança mais restrita (<130/80 mmHg, mas não <120/70 mmHg).^{16,17}

Em pacientes com DM2, com 80 anos ou mais, um alvo de PAS inferior a 150 mmHg parece ser razoável. [GR: 2a; NE: B]. Nesse grupo especial, não há ainda evidência de benefícios decorrentes de níveis de PAS abaixo de 140 mmHg, exceto aquelas obtidas no subgrupo de indivíduos de 75 ou mais anos incluídos no SPRINT, ensaio este que excluiu diabéticos.^{2,18} O estudo HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*), embora tenha incluído um baixo percentual de diabéticos (6,8%) demonstrou a redução do risco de AVE e IC, com alvo de PA abaixo de 150/90 mmHg.¹⁹ Na população muito idosa (≥ 80 anos), a redução da PA deve ser realizada com cautela, considerando comorbidades e o provável uso de múltiplos medicamentos. A presença de hipertensão sistólica isolada (ISH) requer especial atenção em relação à redução excessiva da PAD, que deve ser mantida preferencialmente acima de 60 mmHg na presença ou maior probabilidade de DAC.²

Em pacientes com hipertensão no estágio III (definida como PA ≥ 180/110 mmHg), a meta de inicial deve ser abaixo de 140/90 mmHg; [GR: 1; NE: A].² Em pacientes com diabetes e aumento da albuminúria (maior ou igual a 30 mg/g de creatinina), recomenda-se que a pressão seja inferior a 130/80 mmHg; [GR: 1; NE: A].² Em pacientes com diabetes e albumina urinária maior ou igual a 30 mg/g de creatinina, o tratamento com inibidores da enzima de conversão (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) está indicado; [GR: 1; NE: A].²

Escolhas Terapêuticas

Ao usar mais de um anti-hipertensivo para alcançar a PA alvo em diabéticos, deve-se, preferencialmente, combinar um IECA ou um BRA com um bloqueador de canais de cálcio (BCC) diidropiridínico.^{20,21} Uma reanálise dos estudo ACCOMPLISH (*Avoiding*

Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension Trial), baseada no peso corporal, revelou que a escolha do BCC como segundo fármaco associado ao IECA foi mais benéfica em pacientes de índice de massa corporal normal ou com sobrepeso. Em pacientes obesos, contudo, não ocorreu diferença entre BCC e um diurético tiazídico no estudo ACCOMPLISH; [GR: 2a; NE: B].²² Se for necessária uma combinação de três fármacos para o alcance de metas tensionais, pode ser adequada a associação de um IECA ou BRA, mais BCC diidropiridínico, mais um diurético tiazídico; [GR: 2a; NE: B].² Não é recomendada uma combinação de um inibidor de ACE e um ARB ou um bloqueador de renina devido ao maior risco de agravamento da função renal, síncope e hipercalemia; [GR: 3; NE: A].²

O tratamento não medicamentoso da hipertensão no diabético deve compreender a redução do peso corporal naqueles indivíduos com sobrepeso e obesidade, a adoção de um padrão alimentar saudável, a contenção da ingestão de sal, a prática de exercícios físicos regulares, medidas de atenuação do estresse psicossocial e alerta à possibilidade de apneia obstrutiva do sono, altamente prevalente nesta população.²

CONCLUSÃO

O indivíduo com diabetes e hipertensão apresenta um universo de mecanismos fisiopatológicos que o estratifica como de maior risco cardio-cérebro-vascular e renal. Nesse contexto, frequentemente se agregam ainda outras condições mórbidas como obesidade, dislipidemias, apneia do sono, distúrbios da coagulação e inflamação, entre outros, que amplificam as chances de agravos à saúde. A abordagem global sobre o conjunto dos fatores de risco e comorbidades associadas, o alcance das metas tensionais preconizadas segundo as mais novas diretrizes, assim como a adequada escolha da estratégia de tratamento, têm propiciado melhoria expressiva na qualidade e, sobretudo, na expectativa de vida dos indivíduos hipertensos com diabetes.^{2,15}

REFERÊNCIAS

- Colosia AD, Plencia R, Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:327-38.
- Malachias MVVB, Amodeo C, Paula RB, Cordeiro AC Júnior, Magalhães LB, Bodanese LC. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 8 - Hypertension and Associated Clinical Conditions. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):44-48. doi: 10.5935/abc.20160158.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317(7160):703-13.
- Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:154-60.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-85.
- Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC, et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1721-8.
- Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al; SPRINT Research Group. A Randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SC, 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) randomized trial. *HOT Study Group. Lancet*. 1998;351(9118):1755-62.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SC, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67.
- McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, et al. Intensive and Standard Blood Pressure Targets in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172(17):1296-303.
- Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:i717.

12. Brunström M, Eliasson M, Nilsson PM, Carlberg B. Blood pressure treatment levels and choice of antihypertensive agent in people with diabetes mellitus: an overview of systematic reviews. *J Hypertens*. 2017;35(3):453-462.
13. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35(5):922-944.
14. Bundy JD, Li D; Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, et al. Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality. A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017;2(7):775-81.
15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115.
16. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, et al; CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016;388(10056):2142-52.
17. McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A, Hoogveen RC, Ballantyne CM, Blumenthal RS, et al. Diastolic Blood Pressure, Subclinical Myocardial Damage, and Cardiac Events: Implications for Blood Pressure Control. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(16):1713-22.
18. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2673-82.
19. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98.
20. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417-28.
21. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(1):77-85.
22. Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, Weir MR, Zappe D, Zhang Y, et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9866):537-45.