

HIPERTENSÃO E DIABETES: CONCEITOS ATUAIS NA TERAPÊUTICA

HYPERTENSION AND DIABETES: CURRENT CONCEPTS IN THERAPEUTICS

Luciana Neves Cosenso-Martin¹, Juan Carlos Yugar-Toledo¹, José Fernando Vilela-Martin¹

RESUMO

Diabetes mellitus tipo 2 (DM) cursa com alta prevalência na população, acometendo cerca de 9,3% da população mundial (463 milhões de indivíduos). Devido ao crescimento dos casos e envelhecimento populacional, estima-se que o número de diabéticos será superior a 628 milhões em 2045. Dados de 2013 estimam que 6,2% da população brasileira acima dos 18 anos de idade tenham diabetes. Rápida urbanização, transição epidemiológica, fator nutricional, estilo de vida sedentário, excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional são fatores associados ao aumento da prevalência. Geralmente, ao tempo do diagnóstico do DM, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) está presente em 50% dos diabéticos. O artigo discute aspectos relacionados à fisiopatogenia do diabetes e hipertensão, as metas de pressão arterial e as principais abordagens terapêuticas no tratamento da hipertensão arterial no paciente diabético, de acordo com as diretrizes mais recentes.

Descritores: Hipertensão; Diabetes; Pressão Arterial; Tratamento; Anti-Hipertensivos.

ABSTRACT

Type 2 Diabetes mellitus presents high prevalence in the population, responding for about 9.3% in the world population (463 million individuals). Due to cases increase and aging, it is estimated that the number of diabetic subjects will be higher than 628 million in 2045. Data of 2013 show that 6,2% of Brazilian population higher 18 years-old have diabetes. Fast urbanization, epidemiological transition, nutritional factor, physical inactivity, overweight, population growth and aging are factors associated to increase of prevalence. Generally, when of diabetes diagnosis, hypertension is present in 50% of diabetic individuals. The article discusses aspects of pathophysiology of hypertension and diabetes, the targets of blood pressure and the principal therapeutic approaches of treatment of hypertension in the diabetic patient, in according to recenter guidelines.

Keywords: Hypertension; Diabetes; Blood Pressure; Treatment; Antihypertensive Drugs.

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus tipo 2 (DM) apresenta alta prevalência na população mundial e brasileira. Em 2017, a Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF) estimou que 8,8% da população mundial na faixa etária de 20 a 79 anos de idade (aproximadamente 425 milhões de pessoas) tinham diabetes.¹ Se a tendência atual persistir, projeta-se que o número de indivíduos com diabetes seja superior a 628 milhões em 2045.¹ Atualmente, existem mais do que 463 milhões de adultos com diabetes em todo o mundo, com uma taxa de prevalência global de 9,3%. Cerca de metade dos indivíduos diabéticos não são diagnosticados.² Estima-se que cerca de 29 milhões de norte-americanos tenham DM, correspondendo a 9,3% da população, segundo dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Cerca de 27,8% ou 8,1 milhões de indivíduos são subdiagnosticados.³ Dados de 2013 estimaram que 6,2% da população brasileira acima dos 18 anos de idade referiam diagnóstico médico de diabetes.⁴ Cerca de 79% dos casos vivem em países em

desenvolvimento, nos quais deverá ocorrer o maior aumento dos casos de diabetes nas próximas décadas.¹

Em 2010, DM era a 7^a causa de óbito.³ A taxa de mortalidade de DM é 150% maior nos indivíduos diabéticos do que em não diabéticos, pois a doença cardiovascular (DCV) associada à presença de DM representa um elevado custo para saúde pública e é a principal causa de morbidade e mortalidade. O custo total de diabetes gira em torno de 245 bilhões de dólares (dados de 2012). O custo financeiro é 2,3 vezes maior nos diabéticos e os custos indiretos se relacionam à morte prematura e incapacidade física.³

O aumento da prevalência de diabetes está associado a diversos fatores, tais como, rápida urbanização, transição epidemiológica, fator nutricional, estilo de vida sedentário, excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional e a maior sobrevida dos indivíduos com diabetes.⁵ Comumente, ao tempo do diagnóstico do DM, hipertensão arterial sistêmica (HAS) está presente em 50% dos diabéticos. Dados da IDF de 2017 calcularam que 71% dos diabéticos

1. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), SP, Brasil.

Correspondência: Prof. Dr. José Fernando Vilela-Martin. Av Brig Faria Lima 5416 – CEP: 15090-000, São José do Rio Preto, SP, Brasil. vilelamartin@uol.com.br
<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20212803213-18>

usavam anti-hipertensivos ou apresentavam pressão arterial > 140/90 mmHg.³ Assim, *screening* para HAS deveria ser realizado em todas as consultas médicas, adotando-se uma técnica padronizada para medida da pressão arterial (PA) e seguindo os *guidelines* para o melhor tratamento da HAS.⁶

O risco de DCV aumenta independentemente na presença de DM, HAS, obesidade, dislipidemia, tabagismo, inatividade física, senilidade, microalbuminúria, história familiar de DCV prematura e síndrome metabólica (SdM). Portanto, diante do diagnóstico de SdM, existe maior risco para DCV, tornando as medidas de mudança do estilo de vida e de modificação dos fatores de risco (FR) muito importantes para melhorar desfechos cerebrovasculares, cardiovasculares e renais.⁷

FISIOPATOLOGIA

Existem vários mecanismos que relacionam obesidade, DM e hipertensão. Entre eles, a resistência à insulina é um importante fator subjacente envolvido na patogênese da SdM. A insulina elevada promove angiogênese, hipertrofia vascular e aumento na reabsorção renal de sódio. Assim, a sinalização da insulina estará prejudicada e comprometerá o relaxamento cardíaco e a vasodilatação por meio das vias de sinalização metabólica.⁸⁻¹⁰ A elevação e ação inadequada da insulina levam à produção de endotelina-1 e outros vasoconstritores. Desta forma, em um estado de resistência à insulina, há anormalidades desadaptativas na função vascular, rigidez, hipertrofia, fibrose e remodelação. Em condições de hiperinsulinemia, ocorre também ativação do sistema nervoso simpático (SNS), decorrente da resistência à insulina e da hiperleptinemia, situações que elevam a PA.⁹ A insulina também causa um aumento na reabsorção renal de sódio, que contribui para a rigidez vascular e hipertensão.¹¹

Por outro lado, o aumento do tecido adiposo visceral é muito importante no desenvolvimento de DM e HAS, pois se associa com produção aumentada de moléculas bioativas, citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio (ERO), que levam à ativação do SNS, sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e aumento do estresse oxidativo e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de HAS.⁸ O aumento do tecido adiposo visceral leva à ativação do SRAA por vários mecanismos. Há superexpressão de angiotensinogênio em grandes adipócitos brancos inflamados e produção aumentada tanto de angiotensinogênio quanto de angiotensina II no tecido adiposo. A angiotensina II ativa o receptor AT1 no tecido vascular, que é sensível à insulina, causando maior disfunção endotelial e resistência à insulina, aumentando as respostas inflamatórias proliferativas e vasculares, reduzindo a sinalização da insulina e aumentando a produção de ERO. Os níveis elevados de ERO nos tecidos resultam na destruição do óxido nítrico (NO), comprometendo a vasodilatação mediada pelo NO, favorecendo elevação da PA. O tecido adiposo também produz um fator lipossolúvel e a proteína 1 relacionada ao fator de necrose tumoral C1q do complemento, que pode levar ao aumento da produção de aldosterona a partir da glomerulosa da adrenal,⁹ ativando os receptores mineralocorticoides no rim e resultando em aumento da reabsorção de sódio nos túbulos renais distal e coletor e, conseqüentemente, aumento do volume plasmático,

situações que elevam a PA. A sinalização da aldosterona por meio de receptores mineralocorticoides vasculares também contribui para a HAS, pois está envolvida no relaxamento vascular mediado pelo endotélio.⁹⁻¹⁴

METAS DA PRESSÃO ARTERIAL NO INDIVÍDUO DIABÉTICO

Inicialmente, a importância do diagnóstico e do tratamento da HAS no paciente diabético foi demonstrado no estudo "Hypertension in Diabetes Study" (HDS) de 1998.¹⁵ Até então, havia pouca evidência relacionando desfechos clínicos em diabéticos tratados para HAS. Posteriormente, muitos estudos em grande escala investigaram o papel do controle da PA e dos desfechos cardiovasculares desde a publicação do estudo HDS. Alguns mostraram os benefícios da redução intensiva da PA na redução do risco de DCV, enquanto outros observaram que o manejo agressivo da PA poderia carrear riscos.

Um braço do estudo UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study) avaliou se o tratamento intensivo da PA (PA <150/85 mmHg) versus tratamento não intensivo (PA <180/105 mmHg) melhoraria desfechos clínicos em hipertensos diabéticos. Os pacientes foram acompanhados por uma mediana de cerca de 8,4 anos. O grupo de tratamento intensivo alcançou PA de 144/82 mmHg e o grupo de tratamento não intensivo a média de PA foi 154/87 mmHg. O controle mais agressivo da PA se associou com significativa redução na mortalidade relacionada ao DM, acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca e doença microvascular (retinopatia).¹⁶ Estes resultados estimularam mais estudos clínicos de larga escala desenhados para melhorar o tratamento da HAS em indivíduos diabéticos. O estudo Syst-Eur (The Systolic Hypertension in Europe), que teve como alvo reduzir a PA, principalmente a PA sistólica (PAS), apresentou uma queda de 23 mmHg no grupo de tratamento ativo versus placebo e, ao final, redução na taxa de AVC em 42% e de eventos CV em 31%, tanto em indivíduos diabéticos quanto em não diabéticos.¹⁷ O estudo HOT (Hypertension Optimal Treatment) mostrou que reduzir a PA diastólica (PAD) para <80 mmHg se associou à redução de 51% e 24% nos eventos CV maiores quando comparada com a PAD <90 e 85 mmHg, respectivamente.¹⁸ O estudo ABCD (Controle Adequado da Pressão Arterial no Diabetes) foi projetado para tratar diabéticos hipertensos e diabéticos com PA normal alta, com o objetivo de atingir PAS <130 mmHg. A média de PA no grupo de hipertensos foi de 132 mmHg, fato que se associou à redução da mortalidade total. O grupo com PA normal alta obteve PAS de 128 mmHg e redução na incidência de AVC e da progressão de nefropatia.¹⁹ O estudo "Action in Diabetes and Vascular disease, PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation" (ADVANCE) envolveu a combinação de perindopril / indapamida em dose fixa adicionada à terapia padrão existente. O estudo foi realizado em mais de 11.000 pacientes com DM e mostrou que diminuição de 5,6 mmHg na PAS e 2,2 mmHg na PAD em comparação ao placebo, cursou com redução do risco de 8% para eventos macrovasculares, 9% para eventos microvasculares e 18% para morte por DCV.^{20,21}

Na época, tendo em vista estes estudos, o 8º Joint National Committee recomendou meta de PA <140/90 mmHg e os *guidelines* da American Diabetes Association (ADA) preconizaram meta de PA <140/80 mmHg na população portadora

de diabetes.^{22,23} Adicionalmente, a ADA observou que metas de PA sistólica <130 mmHg poderiam ser apropriadas para indivíduos mais jovens, se pudessem ser alcançadas sem número excessivo de fármacos.

No entanto, outros estudos que investigaram se menores alvo de PA cursariam com menor risco de DCV mostraram resultados controversos. O estudo observacional INVEST (The International Verapamil SR – Trandolapril) realizado em indivíduos de alto risco CV, mostrou que o grupo com PAS <130 mmHg apresentou elevação marginal da mortalidade por todas as causas comparado ao grupo com PA alvo 130–139 mmHg. Além disso, PAS <110 mmHg se associou com significativo aumento na mortalidade por todas as causas (risco 118% maior).²⁴ O estudo ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) demonstrou redução do risco CV com o tratamento se a PA basal fosse >140 mmHg.²⁵ Se a PA basal fosse ≤ 130 mmHg, a redução do risco CV era menor, exceto para AVC que continuou a mostrar benefícios para menores alvo de PA. O estudo VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial),²⁶ bem como o ONTARGET, demonstraram maior risco de infarto do miocárdio e eventos CV com baixa PAD, especialmente <70 mmHg. Assim, estes dados sugeriram a possibilidade da existência de uma curva em J elevar o risco CV em indivíduos com DM e HAS. O estudo ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) avaliou pacientes em dois grupos de controle da PAS, tratamento intensivo (<120 mmHg) versus padrão (<140 mmHg). O grupo de tratamento intensivo alcançou PA de 119/64 mmHg e o grupo padrão 133/70 mmHg. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação aos eventos CV, exceto redução na incidência de AVC no grupo de tratamento intensivo. Todavia, o grupo de tratamento intensivo se associou a maior risco de eventos adversos (hipotensão, bradicardia, hipercalemia e piora da função renal).²⁷

RECOMENDAÇÕES DE ACORDO COM AS DIRETRIZES DE HIPERTENSÃO

A elevação da PA é uma característica comum nos indivíduos com diabetes. Além disso, hipertensão mascarada e descenso noturno atenuado da PA fazem parte da caracterização de indivíduos diabéticos.²⁸ Assim, a realização da monitorização ambulatorial da PA (MAPA) de 24 horas em indivíduos aparentemente normotensos com diabetes pode ser um procedimento diagnóstico útil. No indivíduo hipertenso diabético, a prevenção da morbidade e da mortalidade podem ser obtidas com o controle da glicemia, da PA e com a redução de outros fatores de risco CV.²⁹ Evidências clínicas apoiam os benefícios da redução da PA em indivíduos com diabetes com a finalidade de reduzir as complicações macro e microvasculares, bem como reduzir a mortalidade. Manter a PA controlada é essencial para a proteção renal, por reduzir a albuminúria, e importante para diminuir o risco de AVC e de hipertrofia ventricular esquerda (HVE).^{30,31}

Ao se considerar o tratamento para HAS, é importante excluir hipotensão postural significativa que pode ser acentuada em pessoas com DM, devido à neuropatia autonômica. Hipertensão ocorre em 40% dos pacientes diabéticos recentemente diagnosticados e cerca de 50% dos DM apresentam a probabilidade de desenvolverem HAS antes do aparecimento de albuminúria.³² Por se tratar de população de muito alto risco CV, a avaliação da excreção de albumina na urina, dos níveis séricos de creatinina, do fundo de olho e da presença de desbalanço autonômico deverá fazer parte da investigação.^{23,33} A Tabela 1 mostra sumário sobre tratamento farmacológico e metas de PA de quatro principais diretrizes sobre hipertensão publicadas nos últimos 04 anos.

Tabela 1. Informações sobre tratamento farmacológico e metas de pressão arterial de quatro diretrizes de hipertensão.

	AHA/ACC 2017 ³⁴	ESH 2018 ⁴⁰	Brasileira 2020 ³³	ISH 2020 ⁵²
Início do tratamento farmacológico	• PA ≥ 130/80	• PA ≥ 140/90	• PA ≥ 140/90	• PA ≥ 140/90
Meta PA	• PA < 130/80	• PAS = 130 mmHg • PAS < 130 mmHg, se tolerada, mas não < 120 mmHg • ≥ 65 anos → PAS 130 a 139 mmHg • PAD < 80 mmHg, mas não < 70 mmHg	• PA < 130/80 mmHg • Evitar PA < 120/70 mmHg	• PA < 130/80 mmHg • PA < 140/80 mmHg em idosos
Tratamento anti-hipertensivo	• D, IECA, BRA e BCC	• Combinação BSRA + BCC ou D	• BSRA, na presença de LOA Combinação BSRA + BCC ou D	• Combinação BSRA + BCC ou D
Observações	• IECA ou BRA, quando albuminúria	• Antidiabéticos (ISGLT2)		• Estatinas (prevenção primária) se LDL-c > 70 mg/dL e LOA • Estatinas (prevenção primária) se LDL-c > 100 mg/dL sem LOA • Antidiabéticos
Contra-indicação		IECA + BRA		

AHA: American Heart Association; ESH: European Society of Hypertension; ISH: International Society of Hypertension. PA: Pressão Arterial; D: diuréticos (tiazídicos); IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; BSRA: bloqueadores do sistema renina angiotensina; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; LOA: lesão de órgão-alvo; ISGLT2: inibidores seletivos do cotransportador 2 de sódio e glicose.

Diretriz Americana de Hipertensão³⁴

De acordo com a diretriz americana de hipertensão, a meta de PA para hipertensos diabéticos deve ser < 130/80 mmHg. Em adultos com DM e HAS, todas as classes farmacológicas de primeira linha de anti-hipertensivos [diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor AT1 (BRA) e bloqueadores de canais de cálcio (BCC)] são úteis e eficazes.³⁵⁻³⁷ O início do tratamento anti-hipertensivo com um único medicamento é razoável em adultos com HAS em estágio 1 que tenham meta de PA < 130/80 mmHg, devendo-se fazer titulação da dosagem e adição sequencial de outros agentes para alcançar a meta de PA.

O início da terapia com duas classes diferentes de anti-hipertensivos de primeira linha, como agentes separados ou em uma combinação de dose fixa, é recomendado em adultos com hipertensão estágio 2 e uma média de PA mais de 20/10 mmHg acima da meta de PA. Em adultos com DM e HAS, IECA ou BRA podem ser considerados na presença de albuminúria.^{38,39}

Diretriz Europeia de Hipertensão⁴⁰

Recomenda o início do tratamento anti-hipertensivo quando a PA de consultório for > 140/90 mmHg. Os guidelines enfatizam que a meta da PAS de consultório seja 130 mmHg ou menor, se tolerada, principalmente por causa dos benefícios na prevenção do AVC.⁴¹ Em idosos >65 anos, a PAS deve estar entre 130-140 mmHg. PAS não deveria ser < 120 mmHg e PAD poderia ser < 80 mmHg, mas não menor 70 mmHg. A proteção CV será maior se houver menor variabilidade pressórica entre as consultas.

Juntamente com as modificações no estilo de vida, o tratamento deve ser iniciado com uma combinação de dois medicamentos: IECA ou BRA associado a BCC ou diurético tiazídico ou “like-tiazídico” e o tratamento deve ser escalonado de acordo com o algoritmo de tratamento. A estratégia do uso de IECA ou BRA se justifica porque ambos reduzem albuminúria e reduzem o aparecimento ou progressão da nefropatia diabética de forma mais eficaz do que outras classes de fármacos.⁴² A combinação de IECA com um BRA é contra-indicada porque pode ser acompanhada por maior risco de eventos adversos renais.⁴³⁻⁴⁵ Estudos recentes mostraram que alguns agentes antidiabéticos (os inibidores seletivos do co-transportador 2 de glicose e sódio no rim) podem reduzir PA de consultório e ambulatorial,^{46,47}

em associação ao tratamento anti-hipertensivo, resultando em um melhor controle da PA e reduzindo a progressão da doença renal crônica.^{48,49}

Diretriz Brasileira de Hipertensão 2020³³

Recomenda que o tratamento anti-hipertensivo de diabéticos hipertensos deve ser iniciado quando PA for > 140/90 mmHg, com alvo de PA < 130/80 mmHg. A recomendação da diretriz se baseia em estudos anteriormente publicados. Em uma metanálise com pacientes diabéticos, PAS entre 131 a 135 mmHg reduziu o risco de mortalidade por todas as causas em 13%, enquanto um controle mais intensivo da PAS ≤ 130 mmHg se associou a maior redução de AVC.⁵⁰ Outra metanálise mostrou redução significativa de mortalidade quando a PAS = 138 mmHg e diminuição significativa de AVC com média de PAS de 122 mmHg.⁵¹

De forma geral, as diretrizes evidenciam que para se alcançar menor nível de PAS, um maior número de anti-hipertensivos é necessário, fato que aumenta o risco de efeitos adversos graves.²⁷ Na prática clínica, as metas de PA podem variar entre os hipertensos diabéticos, devendo-se levar em consideração a idade e a presença de lesões orgânicas.

MEDICAMENTOS PARA DIABETES: EFEITOS NA PRESSÃO ARTERIAL E NA DOENÇA CARDIOVASCULAR

Alguns hipoglicemiantes usados para tratar DM não apresentam efeito na PA; porém, outros têm efeitos na redução da PA. A tabela 2 mostra alguns grupos de hipoglicemiantes e seus efeitos sobre fatores de risco cardiovascular e sobre desfechos cardiovasculares principais.^{14,53-59}

Tabela 2. Efeitos dos hipoglicemiantes nos fatores de risco cardiovascular e nos desfechos cardiovasculares.

Hipoglicemiantes	PA	Peso	Dislipidemia	Desfechos CV
Metformina	–	-/↓	↓	↓
Sulfoniluréias	–	↑	↓	–
Tiazolidinedionas	↓	↑	↓	↓ (Pioglitazona)*
Inibidores DPP-4	↓	–	–	–
Agonistas dos Receptores GLP-1	↓↓	↓	↓	↓
Inibidores SGLT2	↓	↓	–	↓

DPP-4: Dipeptidyl peptidase-4; GLP-1: Glucagon like peptide-1; SGLT 2: Sodium glucose cotransporter 2 - = neutro; ↓ = reduz; ↑ = aumenta. * Prevenção secundária.

REFERÊNCIAS

- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019.
- Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report: estimates of diabetes and its burden in the United States, 2014. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services; 2014.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro; 2014. 180 p.
- SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020. São Paulo: Clannad; 2019.
- American Diabetes Association. Chapter 8. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care.* 2015;38 Suppl:S49-57. doi: 10.2337/dc15-S011.
- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of obesity among adults: United States, 2011-2012. *NCHS data brief, no 131.* Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics; 2013.
- Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, Manrique C, Sowers JR. Hypertension in obesity. *Med Clin North Am.* 2011;95(5):903-17. doi: 10.1016/j.mcna.2011.06.004.
- Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med.* 2009;150(11):776-83. doi: 10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00005.

10. Lastra G, Syed S, Kurukulasuriya LR, Manrique C, Sowers JR. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):103–22. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.005.
11. Frontoni S, Solini A, Fioretto P, et al. Italian Society of Diabetology (SID)-Study Group on Diabetes, Hypertension and the Kidney. The ideal blood pressure target to prevent cardiovascular disease in type 2 diabetes: a neutral view point. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(6):577–84. doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.004.
12. Katayama S, Hatano M, Issiki M. Clinical features and therapeutic perspectives on hypertension in diabetics. *Hypertens Res*. 2018;41:213–229. doi: <https://doi.org/10.1038/s41440-017-0001-5>.
13. DeMarco VG, Habibi J, Jia G, et al. Low-dose mineralocorticoid receptor blockade prevents western diet-induced arterial stiffening in female mice. *Hypertension*. 2015;66(1):99–107. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05674.
14. Khangura D, Kurukulasuriya LR, Sowers JR. Treatment of hypertension in diabetes: a contemporary approach with a focus on improving cardiovascular outcomes. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2016;11(1):41–50. doi: 10.1586/17446651.2016.1130620.
15. Williams B. The hypertension in diabetes study (HDS): a catalyst for change. *Diabet Med*. 2008;25(Suppl. 2):13–19. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02506.x.
16. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317(7160):703–13. Erratum in: *BMJ* 1999 Jan 2;318(7175):29.
17. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757–64. doi: 10.1016/S0140-6736(97)05381-6.
18. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers 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) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351(9118):1755–62. doi: 10.1016/S0140-6736(98)04311-6.
19. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggstaff SL, Gifford N, Schrier RW. 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(10):645–52. doi: 10.1056/NEJM199803053381003.
20. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560–72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
21. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, et al. ADVANCE Collaborative Group. 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. doi: 10.2337/dc09-0959.
22. Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2014. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1): S5-S13. doi: 10.2337/dc14-S005.
23. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–20. Erratum in: *JAMA*. 2014;311(17):1809. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
24. 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(21):2805–16. doi: 10.1001/jama.290.21.2805.
25. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547–59. doi: 10.1056/NEJMoa0801317.
26. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–39. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
27. ACCORD study group; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood pressure control in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575–85. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.
28. Wijkman M, Lanne T, Engvall J, Lindstrom T, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension—a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52(7):1258–64. doi: 10.1007/s00125-009-1369-9.
29. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S111–34. doi: 10.2337/dc20-S010.
30. Toklu B, Bangalore S. Blood pressure lowering in patients with type 2 diabetes improves cardiovascular events including mortality, but more intensive lowering to systolic blood pressure less than 130 mm Hg is associated with further reduction in stroke and albuminuria without further reduction in cardiac events. *Evid Based Med*. 2015;20(5):183–4. doi: 10.1136/ebmed-2015-110197.
31. Soliman EZ, Byington RP, Biggstaff JT, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Diabetes Mellitus: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure Trial. *Hypertension*. 2015;66(6):1123–9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06236.
32. Hypertension in Diabetes Study (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(3):309–17. doi: 10.1097/00004872-199303000-00012.
33. Sebba Barroso WK, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension – 2020 *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(3):516-658. doi:10.36660/abc.20201238.
34. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, 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. doi: 10.1161/HYP000000000000065.
35. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(6):603–15. doi: 10.1001/jama.2014.18574.
36. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005;165(12):1410–9. doi: 10.1001/archinte.165.12.1410
37. Whelton PK, 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;165(12):1401–9. doi: 10.1001/archinte.165.12.1401.
38. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet*. 2015;385(9982):2047–56. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62459-4.
39. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*. 2007;369(9568):1208–19. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60242-6.
40. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
41. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829–840. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
42. 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):922–44. doi: 10.1097/HJH.0000000000001276.
43. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):547–53. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61236-2.
44. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2204–13. doi: 10.1056/NEJMoa1208799
45. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1892–1903. doi: 10.1056/NEJMoa1303154.
46. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–2128.

47. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
48. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323–34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
49. Mancía G, Cannon CP, Tikkanen I, et al. Impact of empagliflozin on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension by background antihypertensive medication. *Hypertension*. 2016;68(6):1355–64. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07703.
50. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123(24):2799–2810. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016337.
51. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(6):603–15. doi: 10.1001/jama.2014.18574.
52. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
53. Minze MG, Will KJ, Terrell BT, Black RL, Irons BK. Benefits of SGLT2 Inhibitors Beyond Glycemic Control - A Focus on Metabolic, Cardiovascular and Renal Outcomes. *Curr Diabetes Rev*. 2018;14(6):509–517. doi: 10.2174/1573399813666170816142351.
54. Zou CY, Liu XK, Sang YQ, Wang BM, Liang J. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. A meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(49):e18245. doi: 10.1097/MD.00000000000018245
55. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diab Endocrinol*. 2019;7(10):776–85. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)
56. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz T, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials. *Circulation*. 2019;139(17):2022–2031. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.
57. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. A Meta-analysis. *JAMA. Cardiol*. 2021;6(2):148–158. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4511.
58. Bertoluci MC, Salles JEN, Silva-Nunes J, et al. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:45. doi: 10.1186/s13098-020-00551-1.
59. Perdigoto AL, Young LH, Inzucchi SE. Pioglitazone and cardiovascular risk reduction: time for a second look? *Cardiovasc Endocrinol*. 2017;6(2):55–61. doi: 10.1097/XCE.0000000000000110