



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Tratamento da Hipertensão Arterial nos doentes com Diabetes Mellitus tipo 2

Artigo de Revisão
Área Científica de Clínica Geral

Luís Carlos Marques Viana Jorge
Março de 2010

Trabalho Realizado Sob Orientação de:
Dr^a Maria Conceição Ventura Cruz Martins Rodrigues
Milheiro

Índice

1	Resumo	3
1.1	Introdução	3
1.2	Objectivo	3
1.3	Resultados e Conclusões	3
1.4	Palavras chave	4
2	Abstract.....	5
2.1	Introduction.....	5
2.2	Objectives	5
2.3	Development and Conclusion	5
2.4	Keywords	6
3	Introdução	7
4	Objectivos	9
5	Metodologia	10
6	Resultados.....	11
6.1	Tratamento Farmacológico	13
6.1.1	Fármacos de Primeira Linha	14
6.1.2	Importância da Inibição do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	15
6.1.3	Fármacos de Segunda Linha	17
6.1.4	Associação de Fármacos.....	22
7	Conclusões	26
8	Bibliografia	35

1 Resumo

1.1 INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial (HTA) e a Diabetes Mellitus (DM), particularmente a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), são entidades clínicas que frequentemente se associam e que exercem um efeito sinérgico, aumentando o risco cardiovascular e facilitando a deterioração da função renal.

1.2 OBJECTIVO

Fazer uma revisão da literatura sobre o tratamento da HTA nos doentes com DM2, procurando estabelecer uma visão actualizada sobre o tema, designadamente analisar as classes farmacológicas e fornecer uma norma de orientação clínica para os médicos que acompanham estes doentes.

1.3 RESULTADOS E CONCLUSÕES

O tratamento da HTA nos doentes com DM2 traz inúmeros benefícios uma vez que diminui o risco de eventos cardiovasculares e o aparecimento de lesões em órgãos alvo.

Nestes doentes o objectivo é atingir uma tensão arterial (TA) inferior a 130/80 mm Hg. Para tal, além de toda a intervenção possível na adesão a hábitos de vida saudáveis, qualquer terapêutica farmacológica anti-hipertensora produz resultados importantes, mas esta deve ser adaptada às características específicas de cada indivíduo. No entanto, os anti-hipertensores de primeira linha deverão ser os Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA's), devido aos seus efeitos protectores renais e cardiovasculares, ou os Antagonistas dos Receptores de Angiotensina II (ARA's II) caso haja intolerância ou contra-indicação aos

primeiros. A associação de diuréticos tiazídicos poderá melhorar a qualidade de vida do doente diabético hipertenso, principalmente se já existe lesão renal.

Outros fármacos que podem ser usados são os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), bloqueadores- α , bloqueadores- β e os agentes de acção central.

A escolha adequada do medicamento para o tratamento da hipertensão arterial baseia-se no conhecimento produzido através de estudos de investigação de longa duração.

Uma ou mais categorias de fármacos podem ser associadas entre si desde que esteja comprovado benefício desta medicação na redução do risco cardiovascular do doente.

Quando a TA sistólica inicial é 20 mm Hg maior que a TA-alvo e a TA diastólica inicial é 10 mm Hg maior que a TA diastólica-alvo, pode-se considerar a introdução inicial de dois ou mais fármacos anti-hipertensores.

1.4 PALAVRAS CHAVE

HTA; DM; fármacos anti-hipertensores; risco cardiovascular; Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)

2 Abstract

2.1 INTRODUCTION

Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus, particularly type 2 Diabetes Mellitus are clinical entities that often are associated and that have a synergistic effect, increasing cardiovascular risk and promoting the deterioration of renal function.

2.2 OBJECTIVES

To review the literature on the treatment of HTA in patients with DM2, seeking to establish an updated overview on the subject, including analysis of the pharmacological classes and provide a clinical practice guideline for physicians who treat these patients.

2.3 DEVELOPMENT AND CONCLUSION

The treatment of HTA in patients with type 2 Diabetes Mellitus is beneficial because it reduces the risk of cardiovascular events and the appearance of lesions on several organs.

In these patients the aim is to achieve a blood pressure below 130/80 mmHg. To do this, beyond all intervention on the achievement of healthy lifestyle, any anti-hypertensive drug produces significant results but it should be tailored to the specific characteristics of each individual

However, first-line antihypertensive medication should be the Angiotensin Converting Enzyme, due to its protective effects on kidney and cardiovascular diseases, or Antagonists of angiotensin II, if there is intolerance or contraindication to the first. The combination of thiazide diuretics may improve the quality of life of hypertensive diabetic patients, especially if there is already kidney damage.

Other drugs that can be used are the calcium channel blockers (CCB), α -blockers, β -blockers and centrally acting agents.

The appropriate choice of drug for the treatment of hypertension is based on the knowledge produced through long-term studies.

One or more types of drugs may be associated since that is proved is benefit reducing cardiovascular risk for the patient.

When the systolic BP is 20 mm Hg higher than the desired and diastolic blood pressure is 10 mm Hg higher than diastolic blood pressure desired can be considered the initial introduction of two or more antihypertensive drugs.

2.4 KEYWORDS

HTA, DM, antihypertensive drugs, cardiovascular risk; Renin Angiotensine Aldosterone System (RAAS)

3 Introdução

A incidência de DM está a aumentar rapidamente e vai afectar aproximadamente 300 milhões de pessoas, sendo que metade destas sofrerá de HTA (valores de TA sistólica e/ou diastólica persistentemente elevados, acima de 140-90 mm Hg) ¹.

Por outro lado, aproximadamente 20% dos doentes com HA desenvolverão DM2 num período de três anos².

A associação destas duas doenças é um problema de saúde frequente (entre 20 e 60%) ^{1,3,4} particularmente no tipo 2 (DM2), sendo que nestes, 40% já são hipertensos à data do diagnóstico⁵. Dos doentes que sofrem das duas patologias 27% não recebem qualquer tipo de medicação anti-hipertensora⁶.

A associação destas doenças implica um aumento do risco cardiovascular (duas vezes maior do que nos hipertensos não diabéticos), conduzindo a um mais rápido desenvolvimento de consequências microvasculares e macrovasculares deletérias^{1,5,7-10}.

Estes doentes são insulinoresistentes, intolerantes à glicose, hiperinsulinémicos, dislipidémicos e com evidência de disfunção endotelial.

As evidências epidemiológicas indicam que os doentes diabéticos com HTA têm alto risco de doenças cardiovasculares, insuficiência renal e retinopatia diabética¹¹.

Nesse sentido, deverá ter-se em atenção a evolução do perfil glicémico do doente hipertenso e o perfil tensional do doente com diabetes, uma vez que a diminuição dos valores tensionais destes doentes diminuirá a probabilidade de vir a sofrer um evento cardiovascular fatal.

O aumento do volume plasmático, lesão da parede vascular, hiperinsulinémia e posterior nefropatia diabética, são factores que proporcionam a maior incidência de hipertensão num doente diabético^{12,13}.

O próprio tratamento da diabetes, nomeadamente a insulino-terapia, pode provocar alterações que favorecem o aparecimento e a manutenção da hipertensão. A terapêutica com insulina pode exercer efeitos nefastos no rim, quer aumentando a retenção de sódio, quer pelos seus efeitos proliferativos, aumentando a celularidade mesangial, o que altera a hemodinâmica do glomérulo. Possui também outros efeitos adversos: aumenta a libertação de norepinefrina no plasma e, a nível vascular, favorece a aterogénese através do aumento tecidual por acção dos factores de crescimento como o factor de crescimento derivado das plaquetas¹⁴.

Nos últimos anos têm sido publicados vários artigos, e concluídos vários estudos cujos resultados têm originado alterações importantes na abordagem terapêutica da HTA na DM2.

A finalidade desta revisão bibliográfica consiste na definição de uma linha estratégica orientadora de tratamento da Hipertensão Arterial no doente diabético, baseada nos conhecimentos científicos actuais.

4 Objectivos

O objectivo geral desta revisão é fornecer uma norma de orientação clínica que responda às seguintes questões essenciais:

1. Quais os valores de tensão arterial aceitáveis num doente com DM2?
2. Quais as medidas farmacológicas e não farmacológicas que poderão ser implementadas nos doentes diabéticos hipertensos?
3. Quando se deve iniciar a terapêutica farmacológica?
4. Quais as classes de anti-hipertensores mais indicadas no tratamento do doente diabético hipertenso?
5. Qual o papel das associações farmacológicas neste tratamento?
6. Qual a importância da inibição do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona?

A resposta a estas perguntas ajudará na construção de um algoritmo de tratamento pelo qual os médicos se poderão guiar.

5 Metodologia

Como ponto de partida desta revisão recorreu-se a normas de orientação da Direcção Geral de Saúde (DGS)⁷ e de Sociedades Científicas como a American Diabetes Association (ADA)³, a International Diabetes Federation (IDF)¹⁵, a Canadian Diabetes Association (CDA)¹⁶, o 7º relatório do Joint National Committee on Prevention, Detection, Evolution and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7)¹⁷, a Sociedade Europeia de Hipertensão – Sociedade Europeia de Cardiologia (SEH-SEC)¹⁸, a Organização Mundial de Saúde e a Sociedade Internacional de Hipertensão (WHO/ISH)¹⁹. Realizou-se também pesquisa bibliográfica de artigos publicados em revistas científicas e colocados online. Para a pesquisa na internet foram usados motores de busca relacionados com a área da medicina tais como Pubmed, Medline, Uptodate, Ebsco Host e Elsevier, e seleccionados artigos publicados recentemente nas áreas da Diabetologia e Hipertensão Arterial. As palavras-chave utilizadas nesta pesquisa foram as seguintes: HTA; DM; fármacos anti-hipertensores; risco cardiovascular; SRAA.

Após a recolha de todo o material bibliográfico procedeu-se a uma análise e reflexão crítica para seleccionar o conteúdo a incluir nesta revisão e proceder à elaboração deste artigo.

6 Resultados

O objectivo primordial do tratamento dos doentes diabéticos com HTA é diminuir o risco de doenças cardiovasculares. É necessário um controlo apertado da TA no sentido de prevenir lesões nos órgãos alvo devido ao aumento do risco cardiovascular que acompanha pequenas elevações da TA. Uma diferença de 5 mm Hg na TA sistólica ou na diastólica aumenta o risco de acontecer um evento cardiovascular ou mesmo morte em 20-30% nos doentes diabéticos¹⁰. Para diminuir a morbimortalidade prematura aceita-se que, em doentes diabéticos, valores de tensão arterial superiores a 130/80 mm Hg^{3,4,7,9-11,15-21}, devem ser tratados apesar da evidência epidemiológica sugerir que o risco mais baixo está associado a valores inferiores a 120 e 70 mm Hg²²⁻²⁵.

Este valor (130/80 mm Hg) pode ser recomendado como objectivo terapêutico desde que a proteinúria seja inferior a 1g/dia^{1,7,20}. Caso contrário, o objectivo será atingir uma TA de 120/75 mm Hg^{3,7,15-18}.

Infelizmente, menos de 25% dos doentes hipertensos estão controlados e o alvo de 130-80 mm Hg só é atingido numa pequena minoria dos doentes com DM2¹.

O United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) demonstrou que a redução do risco de doença cardiovascular é superior quando se diminui a TA do que com o controlo da glicemia¹.

O estudo Hypertension Optimal Treatment (HOT) concluiu que o risco de eventos cardiovasculares major foi reduzido para metade nos doentes com DM2 cujo valor máximo de tensão arterial diastólica é de 80 mm Hg, do que nos doentes cujo alvo é 90mmHg¹.

O risco de doença renal terminal é particularmente alto em doentes com HTA e diabetes, aproximadamente cinco a seis vezes mais alto que nos doentes hipertensos sem diabetes. Como tal, é mandatória uma abordagem mais agressiva nos doentes diabéticos hipertensos¹.

A primeira abordagem ao doente consiste na recolha de informação para conhecer a história pessoal e familiar, hábitos alcoólicos, tabagismo, a dieta, o exercício físico, o estilo de vida, problemas de saúde e sua terapêutica.

O ponto de partida para o tratamento consiste em corrigir o estilo de vida e a alimentação^{7,14,20,21}.

A diminuição da TA e conseqüentemente do risco cardiovascular pode ser conseguida pela adopção de uma dieta com restrição de sódio, redução do peso corporal e uma actividade física diária moderada (30 a 45 minutos de caminhada em ritmo ligeiro)^{7,26}.

Enquanto que a restrição salina produz uma descida de cerca de 3-4 mm Hg na tensão arterial, esta baixa cerca de 1mm Hg por cada quilo de peso perdido²⁶. Uma dieta habitual contém de 10 a 12 gramas de sal por dia. Esta quantidade deve ser reduzida para aproximadamente 2,4g por dia²⁷.

A cessação tabágica e a moderação do consumo de bebidas alcoólicas são também objectivos a atingir na abordagem terapêutica dos doentes^{3,15-19}. A ingestão de bebidas alcoólicas deve ser limitada a 30g de etanol por dia. Este limite deve ser reduzido a metade para homens de baixo peso, mulheres e indivíduos com excesso de peso e/ou triglicérideos elevados. O abandono do tabagismo deve ser recomendado devido à sua associação a maior incidência e mortalidade cardiovascular e aumento da TA medida ambulatoriamente²⁷.

A DGS, a ADA, a IDF e a CDA recomendam a utilização destas alterações do estilo de vida como abordagem única e inicial, por um período de três meses, se os valores tensionais estiverem entre 130-139 e/ou 80-89 mm Hg^{3,7,15,16}.

Contudo, raríssimos doentes ficam controlados apenas com as medidas não farmacológicas.

6.1 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Nas situações em que não se conseguem atingir os objectivos tensionais com alterações do estilo de vida, importa iniciar uma terapêutica farmacológica.

Pode ser difícil atingir os valores recomendáveis de TA, especialmente nos doentes idosos, e nos doentes com doença cardiovascular. É recomendável que o tratamento anti-hipertensor seja iniciado antes do desenvolvimento de dano cardiovascular significativo, para maximizar a probabilidade de se atingir o valor de TA pretendido. 8

Existem seis classes major de fármacos licenciados para o tratamento da HTA, que podem ser usados individualmente ou em associação: IECA's; ARA's diuréticos; bloqueadores dos canais de cálcio; α -bloqueadores e β -bloqueadores. A escolha do fármaco ou associação de fármacos deve ter em conta as seguintes situações:

- História prévia de tratamento anti-hipertensor com determinada classe de fármaco;
- Perfil cardiovascular do doente;
- Existência de outros problemas e condicionantes;
- Possíveis interacções farmacológicas;
- Considerações económicas (apesar de estas não deverem predominar sobre a eficácia, tolerabilidade e protecção do doente);
- Efeitos colaterais e os seus potenciais efeitos na compliance;
- Duração do efeito anti-hipertensor – uma administração diária deve ser preferível⁹.

Sempre que possível, o tratamento deve ser iniciado com baixas doses e monoterapia. Se a dose inicial for ineficaz, pode ser aumentada até ao seu máximo ou em alternativa pode-se usar uma classe farmacológica diferente. Esta abordagem terapêutica sequencial com monoterapia é recomendada em doentes hipertensos não complicados e nos idosos, ajudando a definir a que agente o doente responde melhor. Contudo pode ser laborioso e levar a fraca adesão bem como a um atraso no controlo da TA em doentes com hipertensão de alto risco⁹.

6.1.1 Fármacos de Primeira Linha

Perante um doente diabético hipertenso é fundamental baixar a tensão arterial para níveis inferiores a 130/80 mm Hg²¹. Para atingir este objectivo devem ser utilizados fármacos que actuem em diferentes mecanismos fisiopatológicos envolvidos, fornecendo assim protecção adicional.

Para tal dispõe-se de duas classes de fármacos que são bloqueadoras do sistema renina-angiotensina: IECA's ARA's II, utilizados em alternativa aos IECA's^{11,14,20,21, 28}.

Assim os fármacos de primeira linha em diabéticos hipertensos são os IECA's^{14,29}. Estes são hipotensores eficazes e, além disso, atrasam a progressão para diabetes nos doentes com alterações prévias no metabolismo da glicose¹⁴.

A nível do metabolismo lipídico promovem a redução do nível de colesterol total e triglicéridos. Esta classe de fármacos, ao promover a diminuição da proteinúria, atrasa a progressão para insuficiência renal crónica^{4,5,14,28}.

Adicionalmente provocam uma redução da hipertrofia ventricular e interrompem o processo de remodelação ventricular. Diminuem a frequência cardíaca ao inibirem o sistema nervoso simpático.

Algumas meta-análises sugeriram que, para a mesma redução nos valores da TA, os IECA's são mais eficientes na diminuição da albuminúria do que outros anti-hipertensores¹.

O Captopril Collaborative Study Group demonstrou que o tratamento com IECA durante dois anos estava associado a uma diminuição em 60% da progressão para a macroalbuminúria e na regressão para normoalbuminúria, em comparação com o placebo¹.

O aparecimento de tosse seca e angioedema pode levar à substituição destes fármacos por ARA's II¹¹.

Há também o risco de, nos doentes com disfunção renal avançada e naqueles com acidose tubular renal tipo IV, desenvolver hipercalemiemia^{11,28}. Nalguns doentes pode ocorrer hipoglicémia^{30,31}.

A principal contra-indicação absoluta ao uso de IECA's é a estenose bilateral da artéria renal ou a estenose da artéria renal em rim único.

Quando há contra-indicações ao uso de IECA's, os ARA's II constituem uma alternativa válida^{14,20,21,29}. Estes fármacos têm uma eficácia hipotensora semelhante aos IECA's, diminuindo a progressão da lesão da barreira de filtração glomerular e a hipertensão intra-glomerular. Apresentam igualmente nefroprotecção independente da diminuição da tensão arterial¹.

Têm efeitos cardiovasculares semelhantes, atrasando o processo de remodelagem ventricular, atrasando a progressão da miocardiopatia hipertensiva e da insuficiência cardíaca. Metabolicamente diminuem a resistência à insulina³².

Resumindo, os ARA's II apresentam eficácia hipotensora e efeitos independentes da acção hipotensora altamente benéfica e semelhante aos IECA's, com um perfil de segurança melhor^{14,20,21,28,29,33}. Contudo, não são a primeira escolha uma vez que apresentam um preço mais elevado relativamente aos IECA's.

6.1.2 Importância da Inibição do Sistema Renina-Angiotensina-

Aldosterona

A inibição do SRAA traz benefícios aos doentes diabéticos com lesão de órgão alvo ou doença subjacente¹.

O SRAA desempenha um papel importante no desenvolvimento da diabetes. A sua hiperactividade parece estar ligada à diminuição de insulina e distribuição de glicose para os

músculos esqueléticos, transporte da glicose e da resposta das vias sinalizadoras de insulina, aumentando assim a resistência à mesma².

Uma série de estudos randomizados demonstraram uma marcada redução da incidência de complicações cardiovasculares nos doentes com DM2 hipertensos quando medicados com IECA's ou ARA's II².

No estudo CAPP (Captopril Prevention Project) o captopril mostrou-se mais eficaz do que a associação diurético e β -bloqueador na redução da mortalidade por Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM), Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou morte cardiovascular³⁴.

No mesmo grupo de doentes, o estudo ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes), demonstrou que o enalapril é mais eficaz na redução da incidência de EM do que o bloqueador dos canais de cálcio, embora não se registassem diferenças na mortalidade cardiovascular total³⁵.

Quer o HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation)³⁶ quer o EUROPA (EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease)³⁷ demonstraram que o uso de um IECA reduz o risco cardiovascular.

No LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension), o losartan demonstrou um aumento de 25% na redução do AVC, uma redução de 39% na mortalidade global geral e especialmente, uma redução de 37% da mortalidade cardiovascular nos diabéticos³⁸⁻⁴⁰.

O irbesartan face à amlodipina (no estudo IDNT - Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) e o losartan face a placebo (no estudo RENAAL - Reduction of Endpoints in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) reduziram a progressão da doença renal, independentemente da descida dos valores da tensão arterial^{1,40-44}.

Apesar dos dados da mortalidade global e cardiovascular não serem diferentes das outras classes de anti-hipertensores, está provado que os ARA's II levam a menor incidência de doença renal nos diabéticos^{45,46}.

Numa metanálise com 7603 doentes que comparou os IECA's com outras classes de anti-hipertensores (excepto ARA's II), verificou-se que só os IECA's levaram a uma redução do desenvolvimento de microalbuminúria, concluindo-se serem mais eficazes na prevenção primária da nefropatia diabética⁴⁷.

6.1.3 Fármacos de Segunda Linha

Além dos fármacos de primeira linha (IECA's e ARA's II) para o tratamento da hipertensão em diabéticos, existe uma segunda linha constituída por cinco classes: diuréticos, β -bloqueadores, α -bloqueadores, BCC e os agentes centrais.

6.1.3.1 Diuréticos

a) Diuréticos Tiazídicos

O diurético tiazídico mais usado é a hidroclorotiazida. Recomenda-se o seu uso em doses baixas (<25 mg), como forma de minimizar os seus efeitos metabólicos adversos e sem afectar negativamente o metabolismo lipídico do doente^{11,20,21,48}.

Esta classe de fármacos tem a vantagem de ter um custo reduzido, ser eficaz nos doentes diabéticos (por serem normalmente sensíveis ao cloreto de sódio) e por ser muito eficaz em hipertensos com expansão de volume sanguíneo (como é o caso dos doentes de origem africana)⁵.

Estes fármacos provocam indirectamente activação do SRAA devido às suas propriedades vasodilatadoras, potenciando por isso, a acção dos IECA's ou ARA's II e anulando alguns dos efeitos deletérios dos diuréticos^{14,48} e reduzem o risco de doença cardiovascular¹¹.

Possuem contudo efeitos metabólicos indesejáveis bem conhecidos: contribuem para a insulino-resistência (diminuem os níveis de potássio, favorecendo a libertação de maior quantidade de insulina), provocam alterações do metabolismo lipídico e electrolíticas (hipomagnesémia e hipocaliémia)²⁸.

Estes efeitos podem ser tolerados se os fármacos forem administrados em baixas doses, deve-se iniciar com 12,5 mg/dia e titular até um máximo de 25 mg/dia^{5,14,28}.

Sempre que a tensão arterial não for controlada com um fármaco de primeira linha, deve-se juntar um diurético tiazídico.

b) Diuréticos da Ansa

Esta classe de fármacos é mais potente e tem um início de acção mais rápido que os diuréticos tiazídicos⁴⁹.

Devem ser usados quando existe deterioração da função renal ou é necessário um aumento consistente da diurese e, normalmente, só são eficazes quando utilizados em associação com os fármacos de primeira linha^{48,50}.

A furosemida é o fármaco mais usado, é bem tolerada e os seus efeitos adversos são proporcionais à dose administrada, à frequência de utilização e ao uso prolongado. Pode ocorrer hipocaliémia, hiponatremia, hipomagnesémia, hipercalcúria e, mais raramente, hiperuricémia⁴⁹.

c) Diuréticos Poupadores de Potássio

O fármaco mais usado é a espironolactona, que é especialmente eficiente em doentes cujos níveis de aldosterona se encontram elevados. O tratamento com espironolactona durante 4 meses nos doentes diabéticos hipertensos reduz significativamente a tensão arterial sistólica, a velocidade da onda de Pulso e o Peptídeo Natriurético Cerebral (Pró-BNP), marcador de

fibrose cardiovascular. O efeito da espironolactona na velocidade da onda de pulso é independente do efeito na tensão arterial⁵¹.

6.1.3.2 Beta-Bloqueadores

Tradicionalmente o uso de β -bloqueadores tem sido desencorajado em doentes com diabetes por terem sido associados a efeitos adversos como ganho de peso, redução da circulação periférica, hipoglicémia pronunciada e pesadelos, devendo por isso a sua utilização ser criteriosa em casos de Doença Arterial Periférica e Diabéticos Mellitus tipo 1 com hipoglicémias frequentes. Existe contra-indicação absoluta para o uso desta classe de fármacos quando existe Asma, Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica ou perturbações de condução do estímulo cardíaco¹.

O carvedilol está, de acordo com o estudo GEMINI (Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives), associado a determinados benefícios que o tornam vantajoso relativamente a outros β -bloqueadores (por exemplo o metoprolol): diminuição da taxa de progressão para microalbuminúria e aumento da sensibilidade à insulina⁵⁰.

Esta classe farmacológica não deve ser usada como primeira escolha porque pode agravar a resistência à insulina e alterar o perfil lipídico do doente.

De qualquer forma, os β -bloqueadores não selectivos como o carvedilol, reduzem a mortalidade cardiovascular e a microalbuminúria, sem terem efeitos adversos sobre o metabolismo lipídico e glicídico³³.

O nebivolol, β -bloqueador de terceira geração, diminui a resistência à insulina, reduz o stress oxidativo e aumenta os níveis de adiponectina quando comparado com o metoprolol devendo, por esses motivos, ser preferido⁵².

6.1.3.3 Alfa-Bloqueadores

São exemplos de α -bloqueadores a prazosina, terazosina e doxazosina.

Os α -bloqueadores são os únicos anti-hipertensores que apresentam alterações benéficas no metabolismo glicídico e lipídico já que têm efeito combinado no aumento à sensibilidade à insulina, na diminuição do colesterol LDL e aumento HDL^{5,14,28,53}. Não apresentam qualquer papel na redução da microalbuminúria^{28,29}.

Não são usados como primeira linha devido ao agravamento da hipotensão arterial e possível ocorrência de isquemia silenciosa por taquicardia reflexa. Podem, no entanto, ser usados em associação terapêutica nos homens com prostatismo^{5,50,52}.

6.1.3.4 Bloqueadores dos Canais de Cálcio

a) Bloqueadores dos Canais de Cálcio Não Dihidropiridínicos (verapamil e diltiazem)

Estes fármacos de segunda linha devem ser vistos como complemento de terapêutica com IECA's ou ARA's II. Podem ter vantagens em doentes com patologia renal mas devem ser usados naqueles que apresentam alterações da condução ou insuficiência cardíaca⁴⁸.

O estudo ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) comparou os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) com os diuréticos e os IECA's como terapêutica de primeira linha e demonstrou haver um aumento da incidência de insuficiência cardíaca relativamente aos diuréticos, mas menos EAM comparativamente ao grupo que recebeu os IECA's⁵³.

Os BCC são administrados em baixas doses, não estando por isso associados a efeitos adversos no metabolismo glicídico (o cálcio é essencial na libertação de insulina).

A associação desta classe de fármacos com um IECA diminui a progressão para insuficiência renal ao reduzir a albuminúria²⁸.

Nos doentes com nefropatia diabética, o diltiazem e o verapamil dilatam as arteríolas aferente e eferente, aumentando o fluxo de sangue sem variação da pressão nos capilares glomerulares³³.

Do ponto de vista metabólico apresentam um efeito que os coloca entre os IECA's (que diminuem o risco de incidência de DM2) e os diuréticos (que aumentam a incidência de DM2). No entanto estes fármacos têm a desvantagem de poderem contribuir para a isquémia miocárdica.

b) Bloqueadores dos Canais de Cálcio Dihidropiridínicos de acção prolongada

Fazem parte desta classe os seguintes fármacos: amlodipina, felodipina, nicardipina, nitrendipina, nifedipina e nisoldipina.

Apesar de serem menos nefroprotectores do que os BCC não dihidropiridínicos, não estão contra-indicados na insuficiência cardíaca²⁸.

São sobretudo usados nos casos de contra-indicações para o uso de β -bloqueadores e úteis nos doentes com cardiopatia isquémica associada à diabetes⁵⁰.

Os efeitos adversos destes fármacos são: edemas nas extremidades, rubor, taquicardia e obstipação.

Os estudos *Syst-Eur*, *HOT* e *ALLHAT* demonstraram que este grupo farmacológico reduz o risco de eventos cardiovasculares.

O estudo *Syst-Eur* revelou que, no doente diabético, o uso de nitrendipina como parte da terapêutica inicial reduz o risco de eventos cardiovasculares⁵⁴, uma vez que é um fármaco que não altera o metabolismo glicídico e lipídico do doente⁵⁰. Devem ser usados em doentes com angina, hipertrofia ventricular esquerda, aterosclerose, doença arterial periférica e doentes de raça negra⁵².

No estudo *HOT* a felodipina, à custa da diminuição da tensão arterial diastólica, diminuiu o risco de eventos cardiovasculares, comparativamente ao placebo⁵⁰.

Ainda relativamente aos eventos cardiovasculares, no estudo ALLHAT a amlodipina obteve os mesmos resultados que a clortalidona e o lisinopril⁵.

6.1.3.5 Agentes Centrais

Estes fármacos actuam a nível central sobre os adrenoreceptores alfa⁴⁹ e contribuem para a diminuição da hipertrofia ventricular esquerda, não tendo qualquer efeito no metabolismo lipídico e da microalbuminúria²⁸.

A eficácia hipotensora da clonidina e da metildopa nos doentes com Diabetes Mellitus não está demonstrada⁴⁸.

Por outro lado, estudos randomizados comparativos mostraram que a eficiência da moxonidina é semelhante à de outros anti-hipertensores. Este fármaco estimula os receptores da imidazolina-II da medula, reduzindo assim a condução simpática central e atenuando a resistência vascular periférica. A diminuição da condução simpática resulta na diminuição das concentrações das catecolaminas e da renina. A selectividade para os receptores II reduz grandemente os efeitos adversos atribuídos à co-estimulação medular dos receptores adrenérgicos α_2 observada com a primeira geração de agentes de acção central, como a α -metildopa e a clonidina¹¹.

Em estudos clínicos a moxonidina mostrou ter efeitos benéficos no metabolismo glicídico e lipídico. De acordo com as evidências actuais a moxonidina parece ser uma escolha lógica como componente da terapêutica de associação nos doentes hipertensos com DM2¹¹.

6.1.4 Associação de Fármacos

Pelo menos 2/3 dos doentes com HTA e DM2 necessitam de mais do que uma classe de fármacos para atingir os valores preconizados⁹.

Apesar de ser possível atingir uma tensão arterial alvo (<130-80 mmHg) nalguns doentes através da alteração do estilo de vida ou pela monoterapia, a maioria dos doentes (70-80%) requer o uso de mais do que um agente. Agentes anti-hipertensores podem ser combinados se tiverem diferentes e complementares mecanismos de acção e se a sua associação garantir maior eficácia e/ou tolerabilidade⁹.

As Guidelines recomendam tratamento combinado como primeira escolha, particularmente quando existe alto risco cardiovascular, no sentido de evitar atrasos no tratamento da hipertensão arterial nesses doentes com alto risco cardiovascular. A associação farmacológica como tratamento inicial oferece benefícios uma vez que permite a administração de doses baixas. Isto permite minimizar os efeitos secundários e melhora a adesão, especialmente naqueles comprimidos que contém ambos os princípios activos. As seguintes associações de fármacos (2 princípios activos) mostraram-se eficientes e bem tolerados:

- Diurético tiazídico e IECA;
- Diurético tiazídico e ARA II;
- Diurético tiazídico e β -bloqueador (apesar de dever ser evitado em doentes com síndrome metabólico devido aos efeitos dismetabólicos);
- BCC e IECA;
- BCC e ARA II;
- BCC e diurético tiazídico;
- β -bloqueador e BCC (dihidropiridinico)

Quando não é possível atingir valores de TA óptimos através de alterações do estilo de vida e uso de dois fármacos, deve-se tentar associar um terceiro fármaco. Se o alvo tensional não se conseguir atingir apesar do tratamento podemos estar perante um doente com hipertensão resistente. A primeira abordagem consiste num cuidadoso levantamento da história clínica do doente, seguida por um exame físico minucioso para excluir causas secundárias de

hipertensão arterial. Muitos doentes necessitam da administração de mais do que três fármacos anti-hipertensores, contudo a escolha do terceiro, quarto ou quinto agente farmacológico não está ainda suficientemente estudada⁹.

No estudo HOT e no estudo UKPDS 76% e 62% dos doentes, respectivamente, necessitaram de terapêutica combinada⁵⁰, sendo que um terço dos que participaram neste último e 70% no primeiro, necessitaram de três ou mais fármacos para atingir um valor de tensão diastólica igual ou inferior a 80 mm Hg^{21,25}.

De acordo com a JNC-7 poder-se-á iniciar uma associação de fármacos desde que os valores de tensão artéria sejam iguais ou superiores aos valores alvo em 20 mm Hg para a sistólica e/ou 10 mm Hg para a diastólica^{4,17}.

De realçar que a associação de fármacos que inibem o SRAA pode levar a uma diminuição da proteinúria independentemente da diminuição da tensão arterial⁵⁵.

A associação de trandopril e verapamil pode também providenciar benefício adicional na indução da regressão da hipertrofia ventricular esquerda⁴.

A associação de fármacos aumenta significativamente a fracção de ejeção ventricular esquerda, a mobilidade da parede ventricular esquerda e a duração do tempo de exercício nos doentes com doença coronária e falência cardíaca esquerda.

A associação farmacológica também tem um efeito positivo nas propriedades elásticas da artéria aorta⁴.

O estudo Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) demonstrou que o candesartan é tão efectivo quanto o lisinopril na redução da tensão arterial e da microalbuminúria e que a associação farmacológica é bem tolerada e mais eficaz na redução da tensão arterial¹.

O estudo DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan And Enalapril trial) demonstrou que o telmisartan não é inferior ao enalapril na renoprotecção a longo prazo dos doentes com

diabetes mellitus tipo 2 e suportou que os ARA's II e os IECA's são clinicamente equivalentes em doentes com alto risco de eventos cardiovasculares¹.

A associação de um IECA e um bloqueador dos canais de cálcio parece ser bastante eficiente na redução da tensão arterial bem como da proteinúria. No estudo BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications trial) foi demonstrado que a associação de trandolapril com verapamil não é superior ao trandopril na redução da incidência de microalbuminúria e que o efeito do verapamil é similar ao do placebo¹.

O início do tratamento com associação de fármacos foi eficientemente testado no estudo VADT (Glycemic Control and Complications in Diabetes Mellitus type 2 -VA Diabetes Trial), elaborado pelo VACSP (Veterans Affairs Cooperative Studies Program) (um dos primeiros estudos efectuados) e mais recentemente pelo estudo PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)¹¹.

7 Conclusões

A HTA, doença crónica altamente prevalente no mundo, é duas vezes mais comum em doentes diabéticos do que na população em geral e nestes aumenta em 85% o risco cardiovascular. Os doentes hipertensos têm uma probabilidade acrescida de desenvolver diabetes em relação aos normotensos.

Assim, 20% dos doentes com HTA desenvolverão DM2 num período de 3 anos. Por outro lado, dos doentes com diagnóstico de DM2, 40% já são hipertensos à data do diagnóstico.

Nestes doentes o controlo da tensão arterial permite reduzir marcadamente os indicadores de morbidade e mortalidade, cardiovascular e renal.

Desta forma se compreende o peso destas duas doenças na nossa sociedade e o seu impacto nos cuidados de saúde primários. Seguramente o principal objectivo é a prevenção da HTA em doentes com factores de risco, no entanto, nem sempre isto é possível. Torna-se então necessário, face a uma HTA instalada, tomar medidas para a controlar e evitar consequências para a saúde do indivíduo. Este papel, fundamental, cabe sobretudo aos médicos de Medicina Geral e Familiar que, pela natureza do seu trabalho conseguem uma maior proximidade com o doente e um acompanhamento de toda a situação clínica do mesmo. O controlo da HTA envolve, na maioria dos casos, mudanças no estilo de vida do doentes e, tal como todas as mudanças, esta é alvo de uma grande resistência por parte do indivíduo. Este factor, acrescido do custo da medicação leva muitas vezes ao insucesso, pois os doentes abandonam o tratamento.

A primeira abordagem consiste assim na adopção de hábitos de vida saudável: trinta minutos diários de caminhada em passo ligeiro, cessação tabágica, adoptar uma dieta pobre em sal,

álcool e gorduras saturadas. Se, com essas medidas, não forem atingidos níveis de tensão arterial adequados, institui-se a terapia medicamentosa.

A escolha do medicamento adequado para o tratamento da hipertensão arterial baseia-se no conhecimento adquirido através de estudos de investigação de longa duração. Todos os fármacos anti-hipertensores podem ser utilizados.

É importante realçar que mais de dois terços dos pacientes hipertensos não atingem níveis de TA ideais (inferior a 130/80 mm Hg nos doentes com DM2 associada) com apenas um fármaco anti-hipertensor e necessitarão de dois ou mais fármacos de classes diferentes para atingir o controlo ideal. Esta necessidade de aumentar a quantidade de fármacos contribui para a não adesão ao tratamento uma vez que eleva o encargo económico e também porque o doente está assintomático não compreendendo a necessidade de seguir um tratamento com mais do que um fármaco. Nestes casos uma solução poderá ser a utilização de fármacos que são compostos por uma associação de diferentes classes de anti-hipertensores, no entanto, esta medida está limitada a algumas classes e algumas dosagens.

Com base no que foi descrito anteriormente e de acordo com a bibliografia revista foi elaborado um algoritmo para tratamento farmacológico dos doentes com DM2 e hipertensos é mostrado na Figura 1. Nas Tabelas I, II, III, IV, V, VI e VII estão descritas as classes farmacológicas usadas no tratamento da HTA, com posologia e efeitos adversos mais frequentes.

Num doente diabético com bom controlo metabólico (de acordo com a glicemia, lípidos e uricémia) e sem lesão de órgão alvo, outro factor de risco ou doença associada, o diurético tiazídico é o agente de eleição tendo em conta o custo-benefício que esta classe farmacológica oferece.

A utilização de fármacos inibidores do SRAA reduz marcadamente as complicações micro e macrovasculares do doente diabético, pelo que os IECA's e os ARA's II são os fármacos ideais em todas as outras situações.

Ainda pela melhor relação de custo-benefício os IECAs devem ser preferidos aos ARAsII, com exceção dos casos em que já há doença renal estabelecida, onde a evidência favorece os ARA's II ou sempre que surjam efeitos secundários dos primeiros.

Os β -bloqueadores e BCC, particularmente os de longa duração, são úteis no tratamento do doente hipertenso diabético com Doença Coronária e/ou IC, não existindo qualquer evidência de que a sua utilização ocasione prejuízo, quer da avaliação do controlo glicémico, quer da evolução da DM2, particularmente os BB mais cardio-selectivos (metoprolol, bisoprolol e carvedilol).

A associação de dois ou mais fármacos é uma atitude adequada e necessária sempre que não se consiga os valores alvo, devendo iniciar-se com baixas doses e ajustadas progressivamente até às doses máximas recomendadas.

Quando a TA sistólica inicial é 20 mm Hg maior que a TA-alvo e a TA diastólica inicial é 10 mm Hg maior que a TA diastólica-alvo pode-se considerar a introdução inicial de dois ou mais fármacos anti-hipertensores.

Pelos dados apresentados, a associação lógica inicial inclui um diurético ou um ARA's II. A presença de contra-indicações relativas para as doses máximas (no caso dos diuréticos quando existe um controlo glicémico deficiente, os β -bloqueadores quando intolerantes ou os IECA's quando surge a tosse ou o angioedema) ou o não controlo da TA implica a associação de outro fármaco de outra classe, começando também com doses baixas.

A simplificação do regime terapêutico, particularmente no que respeita ao número de comprimidos e tomas diárias, facilita a adesão do doente ao esquema, potenciando a evolução

para o objectivo estabelecido. Assim, as associações fixas num só comprimido têm um papel importante no arsenal terapêutico do doente hipertenso e diabético.

Figura 1. Algoritmo para tratamento da HTA nos doentes com DM2

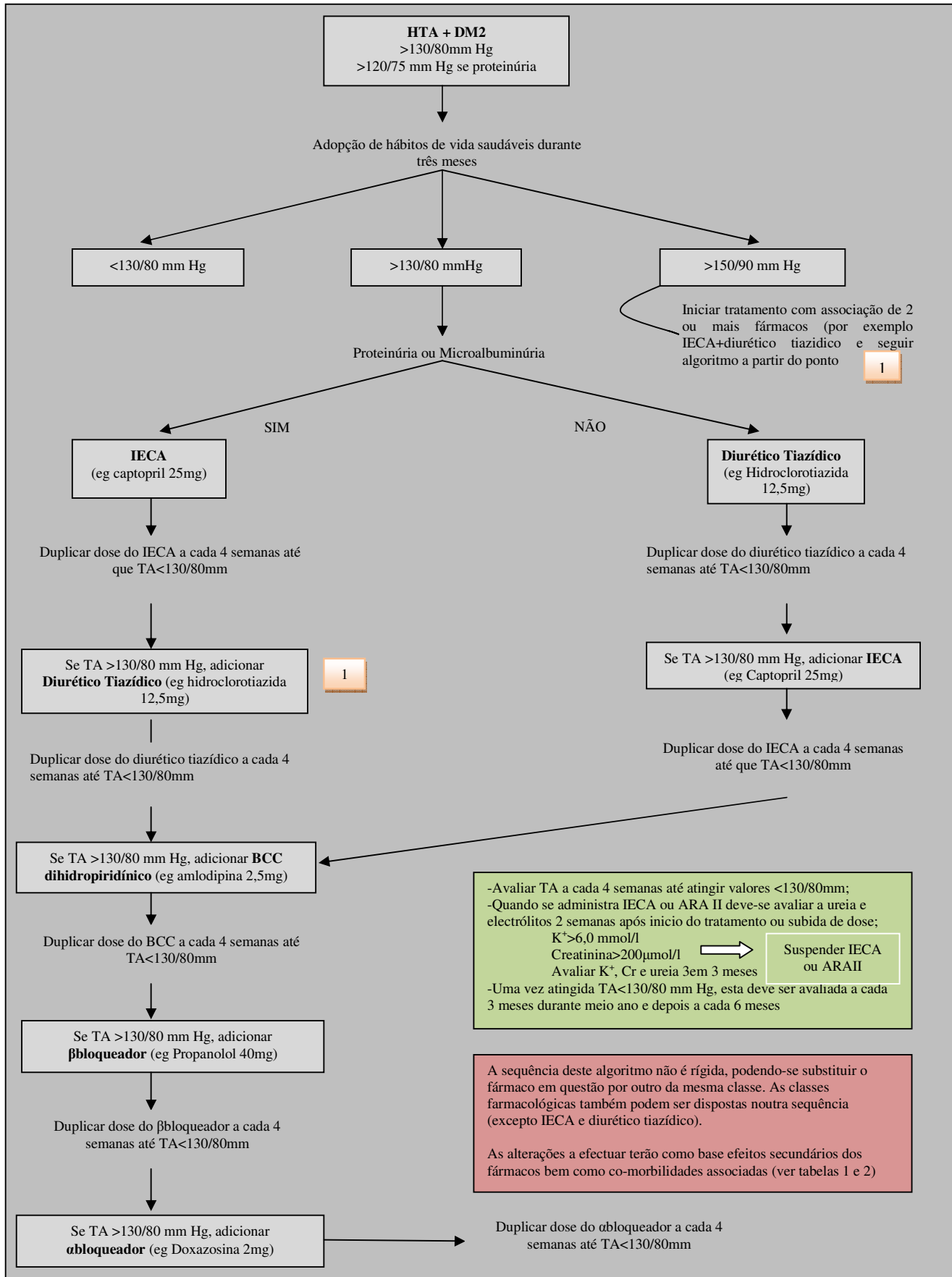


Tabela I - Agentes Anti-hipertensores/Grupos de fármacos disponíveis com posologia e efeitos secundários mais frequentes – Diuréticos

Fármaco	Dose mínima (mg)	Dose máxima (mg)	Nº de tomas	Efeitos secundários
Tiazídicos:				
Hidroclorotiazida	12,5	25	1	Hiponatremia, hipocalcemia hipomagnesemia, hiperuricemia hipercalcemia, hiperglicemia, hiperlipidemia.
Clorotalidona	12,5	25	1	
Indapamida	2,5	5	1	
Da Ansa:				
Furosemida	20	*	1-2	Semelhantes aos tiazidicos, > probabilidade de distúrbio hidroelectrolítico, hipercalcúria.
Bumetanida	0,5	*	1-2	
Poupadores de Potássio:				
Espironolactona	50	100	1-3	Semelhantes aos tiazidicos, hipercaliemia, hipocalcemia, cefaleias, ginecomastia.

*Variável de acordo com a indicação clínica

Tabela II - Agentes Anti-hipertensores/Grupos de fármacos disponíveis com posologia e efeitos secundários mais frequentes – Actividade no SRAA

Fármaco	Dose mínima (mg)	Dose máxima (mg)	Nº de tomas	Efeitos secundários
IECA's:				
Captopril	52	150	2-3	Hipotensão na 1ª dose, tosse seca, broncoespasmo, leve hipercaliémia, insuficiência renal aguda (IRA) angioedema, rash, alteração do paladar, contra indicado na gravidez.
Banazepril	5	20	1-2	
Cilazapril	2,5	5	1-2	
Enalapril	5	40	1-2	
Fosinopril	10	20	1-2	
Lisinopril	5	20	1-2	
Perindopril	4	8	1	
Quinapril	10	20	1	
Ramipril	2,5	10	1-2	
Trandolapril	2	4	1	
ARA's II				
Candersartan	8	16	1	Semelhantes aos IECA's excepto tosse seca e angioedema, contra indicado na gravidez
Ibersatan	150	300	1	
Losartan	50	100	1	
Telmisartan	40	80	1	
valsartan	80	160	1	

Tabela III - Agentes Anti-hipertensores/Grupos de fármacos disponíveis com posologia e efeitos secundários mais frequentes – BCC

Fármaco	Dose mínima (mg)	Dose máxima (mg)	Nº de tomas	Efeitos secundários
Não dihidropiridínicos:				
Verapamil retard	120	480	1-2	Cefaleias, bradiarritmias, edema tibiotársico, rubor facial, queda rápida da TA, obstipação, BAV, IC
Diltiazem	120	360	1-2	
Dihidropiridínicos:				
Amlodipina	2,5	10	1	Palpitações, cefaleias, hipotensão, taquicardia, bradiarritmias, edema tibiotársico, obstipação, pode agravar IC.
Felodipina	5	20	1	
Isradipina	2,5	10	2	
Lacidipina	4	8	1-2	
Lercamidipina	10	20	1	
Nifedipina	20	40	1-2	
Nitrendipina	20	40	2-3	

Tabela IV - Agentes Anti-hipertensores/Grupos de fármacos disponíveis com posologia e efeitos secundários mais frequentes – β bloqueadores:

Fármaco	Dose mínima (mg)	Dose máxima (mg)	Nº de tomas	Efeitos secundários
Atenolol	25	100	1-2	Broncoespasmo, hiperglicemia, IC, hipotensão ortostática, hipertrigliceridemia
Bisoprolol	2,5	10	1-2	
Carvedilol	12,5	100	2	
Metoprolol	50	200	1-2	
Nadolol	20	80	1-2	
Propranolol	40	240	2-3	

Tabela V - Agentes Antihipertensores/Grupos de fármacos disponíveis com posologia e efeitos secundários mais frequentes – α bloqueadores

Fármacos	Dose mínima (mg)	Dose máxima (mg)	Nº de tomas	Efeitos secundários
Doxazosina	2	4	2-3	Sincope na 1ª dose, hipotensão postural, vertigens, cefaleias, palpitações, incontinência urinária, sonolência
Prazosina	1	10	2-3	
Terazosina	2	10	2-3	

Tabela VI - Agentes Antihipertensores/Grupos de fármacos disponíveis com posologia e efeitos secundários mais frequentes – Agentes centrais.

Fármacos	Dose mínima (mg)	Dose máxima (mg)	Nº de tomas	Efeitos secundários
metiltildopa	250	1500	2-3	Sedação, boca seca, disfunção sexual, cefaleias, bradiarritmias,
Clonidina	0,1	0,6	2-3	hipotensão postural, hepatite,
Moxonidina	0,2	0,4	1	anemia hemolítica autoimune.
Rilmedina	1	2	1	

Tabela VII - Agentes Antihipertensores com indicação obrigatória

Comorbilidade	Tratamento recomendado
Insuficiência Cardíaca	Diurético, IECA, β B, ARA II
Pós Enfarte Agudo do Miocárdio	β B, IECA
Risco elevado de D^{ca} Arterial Coronária	β B, BCC, Diurético, IECA
Diabetes Mellitus	IECA, ARA II, Diurético, β B
Doença renal crónica	IECA, ARA II
Prevenção de Acidente Vascular Cerebral	Diurético, IECA

8 Bibliografia

1. Sampanis C., Zamboulis C. Arterial hypertension in diabetes mellitus: from theory to clinical practice. *Hippokratia* 2008; 12, 2: 74-80
2. Zidek W. et al. First-line anti-hypertensive treatment in patients with pre-diabetes: rationale, design and baselise results of the ADaPT investigation. *Cardiovascular Diabetology* 2008, 7:22.
3. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004 Jan; 27 Suppl 1: S65-7.
4. Sharma SK, Ruggenenti P, Remuzzi G. Managing hypertension in diabetic patients – focus on trandolapril/verapamil combination. *Vascular Health and Risk Management* 2007; 3 (4) 453-465.
5. Bakris GL. Treatment of hypertension on diabetes. *Uptodate* 2008 Jan.
6. Bebb C, Kendrick D, Coupland C et al. A cluster randomized controlled trial of the effect of a treatment algorithm for hypertension in patients with type 2 diabetes. *British Journal of General Practice* 2007; 57: 136-143.
7. Direcção Geral de Saúde. Circular Normativa nº2/DGCG de 31/03/2004.
8. Guerrero-Romero JF, Alvarado-Ruiz R, Rodriguez-Moran M. Probabilidad acumulada de hipertensión en diabeticos y de diabetes en hipertensión. *Rev Invest Clin* 1998 Jul-Aug; 50 (4): 281-5.
9. Summary of the 2007 European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Vascular Health and Risk Management* 2007: 3 (6) 783-795.

- 10.** Donaire JAG, Ruilope L. Trandolapril/verapamil combination in hypertensive diabetic patients. *Vascular Health and Risk Management* 2007; 3 (1) 77-82.
- 11.** Pater C, Bhatnagar D et al. A novel approach to treatment of hypertension in diabetic patients – a multicenter, double-blind, randomized study comparing the efficacy of combination therapy of Eprosartan versus Ramipril with low-dose Hydrochlorothiazide and Moxonidine on blood pressure levels in patients with hypertension and associated diabetes mellitus type 2 – rationale and design. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2004; 5 (9).
- 12.** Randeree HA, Omar HA, Motala AA, Seedat MA. Effect of insulin therapy on blood pressure in NIDDM patients with secondary failure. *Diabetes Care* 1992 Oct; 15 (10): 1258-63.
- 13.** Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002 Oct 15; 106 (16): 2085-90.
- 14.** Corry D, Tuck M. Insulin and glucoregulation hormones: implications for antihypertensive therapy. In: Epstein M, editor. *Calcium Antagonists in Clinical Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Hamley & Belfus; 1998. p.222-32.
- 15.** International Diabetes Federation Clinical Task Force. *Global Guidelines for Type 2 Diabetes*. International Diabetes Federation, 2005.
- 16.** Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada*. *Canadian Journal of Diabetes* 2003; 27 (Suppl 2): S61-S63.
- 17.** Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr. Seventh Report of the Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003 May 210; 289 (19): 2560-72.

- 18.** European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003 Jun; 21 (6): 1011-53.
- 19.** Whitworth JA, World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organisation (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003 Nov; 21 (11): 1983-92.
- 20.** Rydén L, Strandl E, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J* 2007 Jan; 28 (1): 88-136.
- 21.** Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007 Jun; 25 (6): 1105-87.
- 22.** Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000 Aug 12; 321 (7258): 412-9.
- 23.** UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998 Sep 12; 317 (7160): 703-13.
- 24.** 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.
- 25.** Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof 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 Jun 13; 351 (9118): 1755-62.

26. Moore TJ, Conlin PR, Ard J, Svetkey LP. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet is effective treatment for stage 1 isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001 Aug; 38 (2): 155-8.

27. Corrêa TD, et al. Hipertensão arterial sistêmica: actualidades sobre sua epidemiologia, diagnóstico e tratamento. *Arq Med ABC*. 2005; 31 (2): 91-101

28. Villarosa I, Bakris G. Diabetes and Syndrome X: focus on reduction of cardiovascular and renal events. In: Oparil S, Bakris G, editors. *Hypertension: a companion to Brenner and Rector's The kidney*. Philadelphia; WB Saunders Company; 2000. p. 521-2.

29. Kaplan N. Treatment of hypertension: drug therapy. In: Kaplan's *Clinical Hypertension*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 285-6

30. Herings RM, De Boer A, Stricker BH, Leufkens HG, Porsius A. Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 1995 May 13; 345 (8959):1195-8.

31. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Pearce H, Evans JM, Newton RW, et al. ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1997 Sep; 20 (9): 1363-7.

32. António S, et al. Terapêutica anti-hipertensiva em doentes diabéticos. *Ver Port Clin Geral*. 2008; 24: 403-9.

33. Barbas J. Nefropatia Diabética. In: Duarte R, Caldeira J, et al, Lisboa P, editores. *Diabetologia Clínica*. Lisboa: Lidel; 1997. p. 265-7.

34. Hansson L, Lindholm LH, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in

hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999 Feb 20; 353 (9153): 611-6.

35. Schrier RW, Estacio RO, et al. Appropriate Blood Pressure Control in NIDDM (ABCD) trial. *Diabetologia* 1996 Dec; 39 (12): 1646-54.

36. Yusuf S, Sleight P, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000 Jan 20; 342 (3):145-53.

37. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003 Sep 6; 362 (9386): 782-8.

38. Lindholm LH, Ibsen H, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 Mar 23; 359 (9311): 1004-10.

39. Lindholm LH, Dahlof B, et al. Effect of losartan on sudden cardiac death in people with diabetes: data from the LIFE study. *Lancet* 2003 Aug 23; 362 (9384): 619-20.

40. Egan B, Gleim G, et al. Use of losartan in diabetic patients in the primary care setting: review of the results in LIFE and REENAL. *Curr Med Res Opin* 2004 Dec; 20 (12): 1909-17.

41. Berl T, Hunsicker LG, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003 Apr 1; 138 (7): 542-9.

42. Lewis EJ, Hunsicker LG, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 Sep 30; 345 (12): 851-60.

43. Brenner BM, Cooper ME, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 Sep 20; 345 (12): 861-9.

- 44.** Hunsicker LG. Emerging trends for prevention and treatment of diabetic nephropathy: blockade of the RAAS and BP control. *J Manag Care Pharm* 2004 Sep; 10 (Suppl A): S12-7.
- 45.** Siebenhofer A, Plank J, et al. Angiotensin receptor blockers as anti-hypertensive treatment for patients with diabetes mellitus: meta-analysis of controlled double-blind randomized trials. *Diabet Med* 2004 Jan; 21(1):18-25.
- 46.** Marshall SM. Inhibition of the renin-angiotensin system: added value in reducing cardiovascular and renal risk? *Diabet Med* 2004 Jan; 21 (1): 1-3.
- 47.** Strippoli GF, Craig M, et al. Antihypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005 Oct; 16 (10): 3081-91.
- 48.** Drury P, Gatling W. Macrovascular diseases and its prevention. In: *Diabetes: your question answered*. London: Churchill Livingstone; 2005. p.208-9.
- 49.** Polónia J, Nunes JP. Anti-hipertensores. In: Garrett J, Osswald, Guimarães S, editores. *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. 3ª ed. Porto: Porto Editora; 1993. p. 561-90.
- 50.** Matos P, Hipertensão e diabetes. In: Castro R. *Diabetologia Clinica*, 3ªed. Lisboa: Lidel; 2002. p. 306-13.
- 51.** Davies J, Gavin A, et al. Spironolactone reduces brachial pulse wave velocity and PIIINP levels in hypertensive diabetic patients. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2004. 59 (5): 520-523.
- 52.** Leitão JM. *É possível controlar a HTA?*, Lisboa: A.Menarini; 2007
- 53.** Mugo MN, Stump CS, et al. Hypertension and diabetes mellitus. In: Black HR, Elliot WJ, editors. *Hypertension: a companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 406-15.
- 54.** Tuomilehto J, Rastenyte D, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension *N Engl J Med* 1999 Mar 4; 340 (9): 677-84.

55. Weck M. Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus: relevance of sympathovagal balance and renal function. *Clin Res Cardiol* 2007 Oct; 96 (10): 707-18.