

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NO DIABETES MELITO

TREATMENT OF HYPERTENSION IN PATIENTS WITH DIABETES

Luciana Loss Reck, Sandra Pinho Silveiro, Cristiane Bauermann Leitão

RESUMO

A associação de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes melito (DM) é bastante comum, acometendo mais de 60% dos pacientes com DM tipo 2. Os benefícios do tratamento da HAS nesses pacientes são bem definidos, entretanto há controvérsia em relação ao alvo de pressão a ser atingido nesses pacientes com o tratamento. O esquema terapêutico a ser utilizado deve levar em consideração não só o efeito dos medicamentos sobre a pressão arterial, mas também seus efeitos em mortalidade e complicações do DM. Na maior parte das recomendações nacionais e internacionais, os inibidores da enzima conversora da angiotensina são considerados drogas de primeira linha no tratamento desses pacientes, devido a seu efeito benéfico sobre a albuminúria, mas se discute o uso de diuréticos tiazídicos como terapia inicial, da mesma maneira que na população sem DM. Nessa revisão abordaremos as evidências em relação aos benefícios do tratamento da HAS em pacientes com DM, o alvo de pressão a ser atingido com esse tratamento e as vantagens e riscos do uso das diferentes classes de anti-hipertensivos nessa população.

Palavras-chave: Hipertensão arterial; diabetes melito; tratamento

ABSTRACT

The association of hypertension and diabetes mellitus (DM) is quite common, affecting more than 60% of patients with type 2 DM. The benefits of treating hypertension in these patients are well defined, though there is controversy regarding the target pressure to be achieved in these patients. The regimen to be used should take into consideration not only the effect of medication on blood pressure, but also its effects on mortality and DM complications. In most national and international guidelines, angiotensin-converting enzyme inhibitors are considered first-line drugs in the treatment of these patients because of their beneficial effect on albuminuria, but the use of thiazide diuretics as initial therapy is controversial both in diabetic and non-diabetic populations. In the present review of the literature we discuss the evidence regarding the benefits of treating hypertension in diabetic patients, the target pressure to be achieved with this treatment, and the benefits and risks of using different classes of antihypertensive drugs in this population.

Keywords: Hypertension; diabetes mellitus; treatment

Rev HCPA 2010;30(4):400-406

A associação de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes melito (DM) é bastante comum. Estudos demonstram um risco 2,5 vezes maior de DM em pacientes hipertensos e a HAS afeta mais de 60% dos pacientes com DM tipo 2 (1). No DM tipo 1, o desenvolvimento de HAS está relacionado com o surgimento de nefropatia diabética e a perda de função renal. A associação de HAS com DM aumenta o risco de morte em 7,2 vezes, principalmente por causas cardiovasculares (2).

OBJETIVOS DO TRATAMENTO DA HAS NO DM

Diversos estudos já demonstraram os benefícios do tratamento da HAS em pacientes diabéticos com diminuição de desfechos micro e macrovasculares. No *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), o controle intensivo da pressão arterial (PA), considerado como níveis <150/85 mmHg, diminuiu em 32% as mortes relacionadas ao DM, em 44% o acidente vascular cerebral (AVC) e em 37% as complicações microvasculares, primariamente retinopatia

diabética (3). Estudos epidemiológicos demonstram que o risco associado à HAS aumenta progressivamente a partir de níveis tão baixos como 115/75 mmHg (4) e, devido ao maior risco de eventos cardiovasculares em pacientes com DM e HAS associada, a maior parte das diretrizes recomenda que, em pacientes com DM, o ponto de corte para o diagnóstico e o objetivo do tratamento seja 130/80 mmHg e não 140/90 mmHg como no restante da população (4-6).

O *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) *trial* avaliou a redução da pressão arterial diastólica (PAD) em mais de 18.000 pacientes hipertensos incluindo 1500 com DM. Nesse estudo, a redução da PAD para valores menores que 80 mmHg reduziu o risco de morte cardiovascular e eventos cardiovasculares maiores combinados (infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal e não fatal, AVC fatal e não fatal e morte cardiovascular) em pacientes diabéticos (7). Resultados similares foram encontrados no estudo ABCD (*Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*) que randomizou 470 pacientes com HAS e DM para um alvo de PAD de 75 mmHg (grupo

intensivo) ou 80–89 mmHg. A média de PA obtida com o tratamento intensivo foi de 132/78 mmHg e houve diminuição de mortalidade (RR 0,51; IC 0,27–0,97) nesse grupo, mas não houve diferença no risco de progressão de nefropatia ou neuropatia diabéticas, IAM, ICC ou AVC (8). Esses mesmos autores avaliaram os efeitos da redução da PAD em pacientes sem diagnóstico prévio de HAS (PA < 140/90 mmHg) com PAD entre 80 e 89 mmHg. Os pacientes foram randomizados para tratamento intensivo (redução de 10 mmHg na PAD) ou convencional (PAD entre 80 e 89 mmHg) e foi demonstrada redução significativa na incidência de AVC, na progressão de albuminúria e na de retinopatia. Não houve, entretanto, redução de outros eventos cardiovasculares ou na perda de função renal (9).

Entretanto, há poucos estudos que tenham avaliado se a redução adicional da pressão arterial para valores menores de 130/80 mmHg realmente causa diminuição significativa de eventos cardiovasculares. Recentemente, dois estudos publicados levantaram dúvidas sobre a segurança dessa estratégia. No estudo ACCORD, com 4733 pacientes com DM tipo 2, a redução da pressão arterial sistólica (PAS) para um alvo menor que 120 mmHg levou à frequência menor de macroalbuminúria, acidente vascular cerebral (AVC) fatal e não fatal (10). Entretanto, também houve maior frequência de eventos adversos associados ao uso de anti-hipertensivos tais como hipotensão, hipocalcemia e diminuição da filtração glomerular, sem diferença em outros eventos cardiovasculares e mortalidade. Em outro recente estudo, 6400 pacientes diabéticos originalmente incluídos em um grande ensaio clínico de pacientes com HAS e doença cardiovascular, foram analisados de acordo com o valor de PA atingida com o tratamento (11). Nesse estudo, não houve diferença na ocorrência de IAM ou AVC não fatais e sugeriu-se uma tendência de aumento de mortalidade nos pacien-

tes com PAS abaixo de 130 mmHg mais significativa naqueles com pressão arterial sistólica abaixo de 110 mmHg.

No entanto, apesar de haver dúvidas em relação ao alvo de PA nos pacientes com DM, ainda há pouca evidência de que a redução da pressão arterial a valores abaixo de 130/80 mmHg possa ter efeito deletério. Além disso, são bem definidos os benefícios do tratamento da HAS em pacientes diabéticos e, nesse momento, a recomendação ainda permanece de objetivar-se níveis de PA abaixo de 130/80 mmHg, desde que esse alvo seja atingido sem indução de efeitos colaterais maiores.

AVALIAÇÃO E TRATAMENTO

Todo paciente com diagnóstico de HAS deve realizar avaliação inicial com dosagens de hematócrito, EQU para detecção de proteinúria ou hematúria, glicemia, potássio sérico, perfil lipídico e creatinina e realização de eletrocardiograma. A avaliação de fundo de olho pode ajudar a estabelecer o tempo de evolução da HAS e sua gravidade. Quando são necessárias mais do que três drogas em doses máximas para o manejo da HAS incluindo o uso de um diurético, deve-se realizar investigação de causa secundária de HAS (4). Outras indicações para investigação de HAS secundária incluem início abrupto de HAS grave ou em paciente abaixo de 35 ou acima de 55 anos. Características que também podem sugerir causa secundária de HAS incluem piora da função renal após início de inibidores da enzima conversora da angiotensina (causa renovascular), história de cefaleia, palpitações crises de ansiedade (feocromocitoma), hipocalcemia (hiperaldosteronismo), proteinúria (doença renal crônica) e obesidade centrípeta e estrias violáceas (Cushing). O Quadro 1 resume as causas mais comuns de HAS secundária e o rastreamento inicial indicado.

Quadro 1 - Causas mais comuns de HAS secundária e seu rastreamento.

Causa	Exames de rastreamento
Hipertensão renovascular	Ecodoppler / angiorressonância de artérias renais
Feocromocitoma	Metanefrinas fracionadas urinárias
Síndrome de Cushing	Cortisolúria ou teste supressão com 1 mg de dexametasona
Hiperaldosteronismo primário	Relação aldosterona/atividade da renina plasmática
Doença renal crônica	Creatinina sérica / EQU

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é uma ferramenta útil para o diagnóstico de HAS e para monitorização do seu tratamento. Atualmente, a MAPA está indicada para confirmação de HAS resistente ao tratamento, na suspeita de HAS do avental branco

ou de episódios de hipotensão (12). Visto que os alvos de PA recomendados para o tratamento da HAS são mais baixos nos pacientes com DM do que na população em geral, o valor de normalidade na MAPA também é menor, sendo recomendado o alvo de < 130/80 mmHg (14). As-

sim como nos pacientes hipertensos e sem DM, os valores de PA na MAPA se correlacionam melhor com o desenvolvimento de complicações crônicas em pacientes com DM. Um aspecto relevante é a elevada prevalência de indivíduos com HAS mascarada (PA normal no consultório e elevada na MAPA), sendo estimada em 30% dos pacientes com DM tipo 2 (13). Por este motivo, recentemente, têm-se debatido o uso da MAPA em todos os pacientes com DM, o que seria inviável do ponto de vista financeiro. Uma sugestão para a utilização racional da MAPA em pacientes com DM é o seu uso para pacientes com PA no consultório em uma faixa definida de valores nos quais a PA ambulatorial adiciona informação à medida da PA no consultório: >120/70 e <140/90 mmHg. Valores mais baixos estão associados a PA normal na MAPA, enquanto que valores mais elevados confirmam PA elevada na MAPA (14).

MODIFICAÇÕES DE ESTILO DE VIDA

O efeito da dieta no tratamento da HAS foi avaliado no estudo *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) (15), sendo associado à redução da PA em pacientes não diabéticos. Essa estratégia consiste em estimular a ingestão de frutas, vegetais, laticínios com baixo teor de gordura, além de restrição da quantidade de colesterol, gordura saturada e total. Além desta intervenção dietética, a redução da ingestão de sódio (<1500 mg/dia), do peso corporal, do consumo de álcool, e o aumento da atividade física resultam em redução dos níveis pressóricos. Essas modificações no estilo de vida (MEV) devem ser estimuladas em pacientes diabéticos com HAS e, naqueles com PA entre 130-139/80-89 mmHg, podem inclusive ser a medida única inicial para o controle da PA (4). Recentemente, o efeito da dieta DASH foi avaliado em pacientes com DM tipo 2 e a sua prescrição foi associada a redução significativa da PA sistólica e diastólica (aproximadamente 10 mmHg) (16).

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A escolha do medicamento anti-hipertensivo mais adequado para o tratamento de pacientes com DM deve considerar sua associação com redução de mortalidade e seu impacto nas complicações micro- e macrovasculares. Além disto, os efeitos adversos de cada classe deve ser levado em consideração (quadro 2). Entretanto, a maioria dos pacientes necessita mais de uma droga para obter controle adequado da PA, sendo comum o uso de mais do que três drogas. Portanto, a discussão de qual fármaco seria mais adequado para o tratamento inicial de pacientes com DM é, na maioria das vezes, teórica, visto que somente uma mi-

norria dos pacientes terá sua PA normalizada apenas com um medicamento (figura 1).

Bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA)

Vários estudos têm demonstrado um efeito benéfico adicional dos IECA além da redução da pressão arterial em pacientes com DM. O *Heart Outcome Prevention Evaluation Study* (HOPE) demonstrou redução de mortalidade, AVC, IAM e complicações microvasculares com o uso de ramipril comparado com placebo mesmo após ajuste para a diferença na pressão arterial (17). Outros estudos também mostraram resultados semelhantes, embora existam alguns resultados contrários. Esses medicamentos também apresentam efeito protetor em relação à prevenção e progressão da albuminúria em pacientes diabéticos (18). Além disso, não apresentam efeito deletério sobre o controle glicêmico ou lipídico, havendo evidência inclusive de melhora da glicemia e prevenção de DM2 com o uso de IECA e BRA (19-21). Por esses efeitos benéficos adicionais, os bloqueadores do SRAA são considerados as drogas de primeira escolha para o tratamento da HAS em pacientes diabéticos pelas diretrizes nacionais e internacionais. É importante monitorar o potássio sérico e função renal duas semanas após o início ou ajuste de dose dessa classe de medicações. Elevações da creatinina sérica após o início do tratamento estão associados a um efeito nefroprotetor em longo prazo, mas elevações superiores a 30% devem levantar a suspeita da presença de estenose de artéria renal.

Diuréticos

No estudo *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT), que incluiu 15297 pacientes com DM, o uso de diuréticos tiazídicos foi comparado com IECA e bloqueadores dos canais de cálcio (22). A mortalidade nos três grupos foi semelhante, mas os pacientes randomizados para o uso do diurético apresentaram menor incidência de insuficiência cardíaca em comparação com os em uso dos demais fármacos. Além disto, neste estudo o uso de IECA foi associado com maior risco de desfechos combinados. No entanto, os diuréticos tiazídicos estão associados a aumento da resistência insulínica e piora do controle glicêmico em pacientes com DM, além de aumento de incidência de DM em pacientes hipertensos (23). Esses efeitos são mais proeminentes em doses altas e podem estar associados à hipocalemia induzida pelo diurético (24). Entretanto, o pequeno aumento nos níveis gli-

cêmicos observado não se associou com aumento de mortalidade ou eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos com uso de diuréticos tiazídicos. Tradicionalmente, os diuréticos são considerados a segunda linha de tratamento da HAS, usados em baixa dose (equivalente a hidroclorotiazida 12,5 - 25 mg/d), mas o seu uso como droga de primeira linha vem sendo discu-

tido recentemente. Os diuréticos de alça são reservados para pacientes com taxa de filtração glomerular abaixo de 30 ml/min/1,73 m² (4,5).

Betabloqueadores

Assim como os diuréticos, o uso de betabloqueadores está associado a aumento na in-

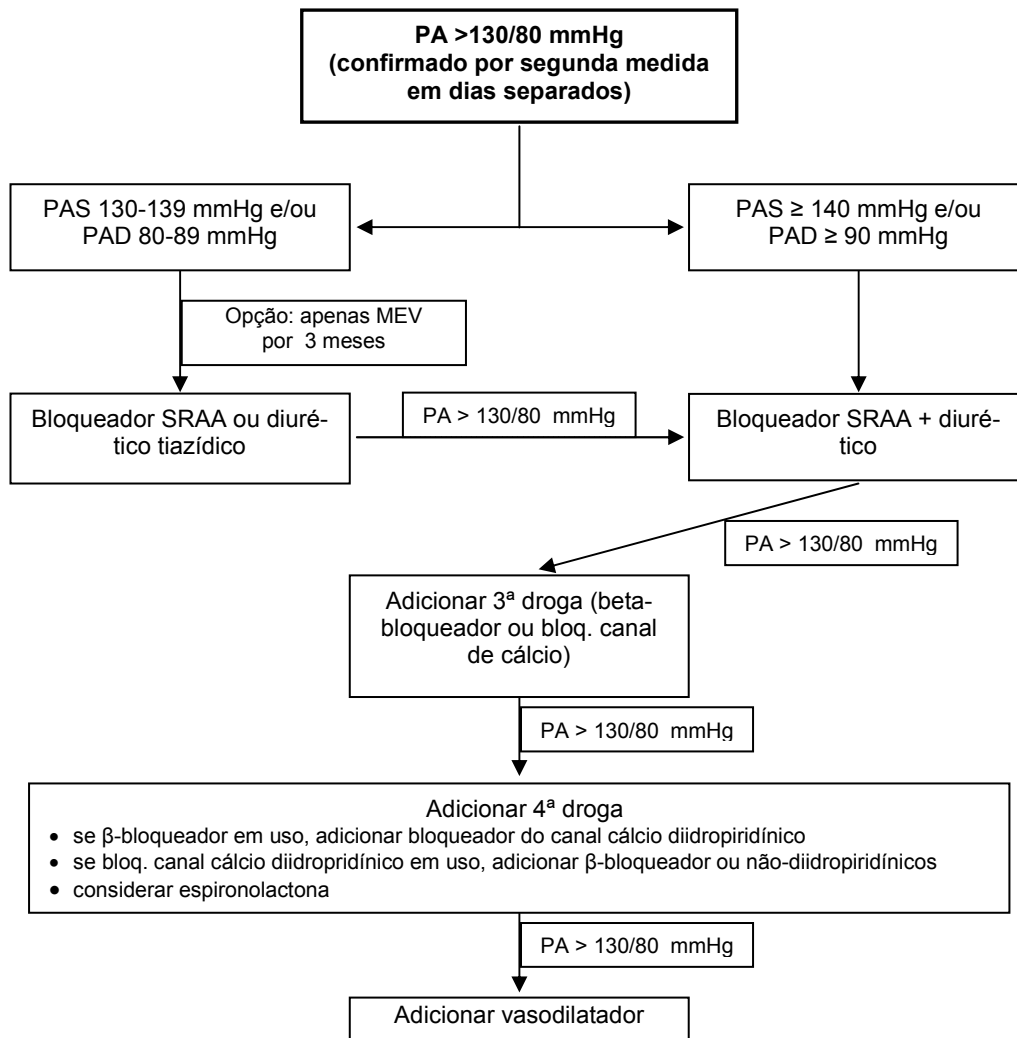


Figura 1 - Fluxograma de tratamento de pacientes com Diabetes Melito e Hipertensão Arterial Sistêmica.

cidência de DM e piora do controle glicêmico (23). Esse efeito se dá por vasoconstrição periférica que diminui a captação muscular de glicose e aumenta a resistência insulínica (25,26). Em um estudo, a associação de betabloqueador e tiazídico resultou em aumento de 0,8% na HbA1C comparado com uso de IECA e bloqueador dos canais de cálcio (27). Estudos com carvedilol, bloqueador dos receptores β e α_1 , não demonstraram aumento da resistência insulínica com esse fármaco, demonstrando o contrário, provavelmente por seu efeito vasodilatador dependente de sua ação sobre receptores α_1 (2,24). Por outro lado, os beta-bloqueadores mostram efeitos cardioprotetores significativos

em pacientes diabéticos com cardiopatia isquêmica estabelecida. Esse efeito se deve a sua ação antiarrítmica e anti-isquêmica principalmente (24). Essa classe de medicamentos pode ser utilizada como terceira ou quarta droga no tratamento dos pacientes com DM, mas têm indicação formal na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em pacientes com IAM prévio.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Os representantes não-diidropiridínicos (diltiazem e verapamil) não parecem ter efeito benéfico em relação às complicações vasculares

em pacientes diabéticos, além do controle da pressão arterial, apesar de já ter sido descrito redução da proteinúria com uso de verapamil (28,29). Apesar de pequenos estudos terem sugerido aumento de eventos cardiovasculares em pacientes com DM, grandes estudos como o HOT e o ALLHAT não demonstraram aumento de incidência desses eventos com essa classe de medicações (7,22,24). A associação de IECA com bloqueador do canal de cálcio mostrou, inclusive, diminuição de eventos cardiovasculares e progressão da doença renal crônica quando comparado com a associação com hidroclorotiazida em pacientes de alto risco, incluindo indivíduos diabéticos (30-32). Podem ser utilizados como terceira ou quarta droga no tratamento desses pacientes.

Vasodilatadores centrais e periféricos

Em geral, são utilizados quando não se obtém controle adequado da HAS após instituição das outras classes de medicações. É necessário cuidado em relação à presença de neuropatia autonômica associada devido ao risco de hipotensão postural (2).

Bloqueador do receptor da aldosterona (espironolactona)

A associação de espironolactona ao esquema anti-hipertensivo leva à redução significativa de aproximadamente 25 mmHg na PAS e 10 mmHg na PAD, sendo uma droga a ser considerada como 4ª opção no manejo dos pacientes diabéticos principalmente em obesos (2). Uma metanálise demonstrou que a associação de espironolactona a bloqueadores do SRAA reduz a proteinúria quando comparado ao tratamento com bloqueadores do SRAA apenas (33). Deve-se monitorizar o potássio sérico pelo risco de hipercalemia principalmente quando em associação com bloqueadores do SRAA (2,33).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, o tratamento da HAS é um aspecto fundamental da abordagem do paciente com DM. Apesar de haver controvérsia em relação ao benefício da redução adicional da PA para valores abaixo de 130/80 mmHg, também há pouca evidência de que essa estratégia seja prejudicial ao paciente, portanto, ainda hoje considera-se como alvo do tratamento a PA menor que 130/80 mmHg desde que não se induza efeitos colaterais significativos das medicações anti-hipertensivas. Os inibidores da ECA ainda são considerados as drogas de primeira linha no tratamento de pacientes com DM, mas discute-se cada vez mais o uso de diuréticos tiazídicos em dose baixa como terapia inicial. Considerando-se que a maioria dos pacientes com DM ne-

cessitam de mais de uma droga para o controle da PA, o principal é garantir-se o adequado controle da HAS com uso de combinação de medicações com a menor interação negativa entre elas e sobre o metabolismo glicídico.

REFERÊNCIAS

1. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med.* 2003;138:593-602.
2. Bakris GL, Sowers JR. ASH Position Paper: Treatment of hypertension in patients with diabetes—an update. *J Clin Hypertens* 2008;10(9):707-13.
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J.* 1998;317:703-13.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(suppl 1):S11-61.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JI, *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA.* 2003;289:2560-72.
6. Whaley-Connell A, Sowers JR. Hypertension management in type 2 diabetes mellitus: recommendations of the Joint National Committee VII. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34:63-75.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, *et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
8. 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.
9. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney International* 2002;61:1086-97.
10. The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1575-85.
11. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, *et al.* Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA.* 2010;304:61-8.
12. Leitão CB, Canani LH, Silveiro SP, Gross JL. Ambulatory blood pressure monitoring and type 2 diabetes mellitus. *Arq. Bras. Cardiol* 2007;89:347-54.

13. Leitão CB, Canani LH, Kramer CK, Boza JC, Pinotti AF, Gross JL. Masked hypertension, urinary albumin excretion rate, and echocardiographic parameters in putatively normotensive type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:1255-60.
14. Leitão CB, Rodrigues TC, Kramer CK, Schreiner LR, Pinto LC, Ricardo ED, *et al*. Which patients with diabetes should undergo ambulatory blood pressure monitoring? *J Hypertens*. 2010 Oct 21. [Epub ahead of print]
15. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, *et al*. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
16. Azadbakht L, Fard NR, Karimi M, Baghaei MH, Surkan PJ, Rahimi M, *et al*. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: A Randomized Cross-Over Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2010 Sep 15. [Epub ahead of print]
17. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
18. Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G, Medscape. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:319-30.
19. DREAM trial investigators: Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, *et al*. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006;355:1551-62.
20. NAVIGATOR Study Group: McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, *et al*. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1477-90.
21. Alkharouf J, Nalinikumari K, Corry D, Tuck M. Long-term effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril on metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1993;6:337-43.
22. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-Risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-97.
23. Taylor EN, Hu FB, Curhan GC. Antihypertensive medications and the risk of incident type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29: 1065–70.
24. Bell DSH. Treatment of diabetic hypertension. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009;11:433–44.
25. Bell DSH. Use of beta blockers in the patient with diabetes. *Endocrinologist* 2003;13: 116–23.
26. Weber K, Bohmeke T, van der Does R, Taylor SH. Comparison of the hemodynamic effects of metoprolol and carvedilol in hypertensive patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996;10:113–7.
27. Holzgreve H, Nakov R, Beck K, Janka HU. Anti-hypertensive therapy with verapamil SR plus trandolapril versus atenolol plus chlorthalidone on glycaemic control. *Am J Hypertens* 2003; 16 (Pt 1): 381–6.
28. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney International* 1996;50:1641–50.
29. Bakris GL, Mangrum A, Copley JB, Vicknair N, Sadler R. Effect of calcium channel or β -Blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension* 1997;29:744-50.
30. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, *et al* for the ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
31. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, *et al* for the ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1173-81
32. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, *et al* for the ACCOMPLISH Trial Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;56 (1):77-85.
33. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Stripoli GFM. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:542–51.

Recebido: 27/10/2010

Aceito: 28/11/2010

Quadro 2 – Principais medicações anti-hipertensivas, doses, efeitos colaterais e contraindicações

Classe	Dose diária (frequência)	Efeitos colaterais	Contraindicações/ precauções
Inibidores da ECA - captopril - enalapril - ramipril - lisinopril - benazepril	6,25 – 150 mg (2-3x/dia) 2,5 – 40 mg (1-2x/dia) 1,25 – 20 mg (1-2x/dia) 5 – 40 mg (1-2x/dia) 5 – 80 mg (1-2x/dia)	Tosse, angioedema, hipercalcemia, leucopenia, icterícia colestática, toxicidade fetal, diminuição de paladar	Gestação, estenose de artéria renal bilateral, hipercalcemia
Bloqueadores receptor da angiotensina - losartan - valsartan - telmisartan - candesartan - olmesartan - irbesartan	25 – 100 mg (1-2x/dia) 80 – 320 mg (1x/dia) 40 – 80 mg (1x/dia) 4 – 32 mg (1-2x/dia) 20 – 40 mg (1x/dia) 150 – 300 mg (1x/dia)	Hipercalcemia, angioedema (muito raro), toxicidade fetal	Gestação, estenose de artéria renal bilateral, hipercalcemia
Espironolactona	6,25 – 400 mg (1-2x/dia)	Hipercalcemia	Hipercalcemia, TFG < 30 ml/min/1,73m ²
Bloqueadores dos canais de cálcio diidropiridínicos - anlodipina - nitrendipino - nifedipina retard	2,5 – 10 mg (1x/dia) 20 – 40 mg (1-2x/dia) 30 – 120 mg (1x/dia) 30 – 90 mg (1x/dia)	Cefaléia, edema periférico, refluxo gastroesofágico, hiperplasia de gengiva, taquicardia	ICC, BAV de 2° ou 3° grau
Bloqueadores dos canais de cálcio não-diidropiridínicos - verapamil - diltiazem	80 – 480 mg (2-3x/dia) 30 – 90 mg (3-4x/dia)	Bradycardia, BAV, constipação, piora da função sistólica de VE, refluxo gastroesofágico, hiperplasia de gengiva	ICC, BAV de 2° ou 3° grau
Diuréticos tiazídicos - hidroclorotiazida - clortalidona - indapamida	6,25 – 50 mg (1x/dia) 6,25 – 25 mg (1x/dia) 1,25 – 5 mg (1x/dia)	Hipocalcemia, hiponatremia, resistência insulínica com piora do controle glicêmico ou ocorrência de DM e hipertrigliceridemia	Gota
Diurético de alça - furosemida	20 – 160 mg (2x/dia)	Nefrite intersticial, hipocalcemia	Encefalopatia hepática
Inibidores beta-adrenérgicos - propranolol - atenolol - metoprolol - carvedilol	40 – 180 mg (2x/dia) 25 – 100 mg (1x/dia) 25 – 150 mg (2x/dia) 6,25 – 50 mg (1-2x/dia)	Resistência insulínica com piora do controle glicêmico ou surgimento de DM, descompensação de ICC, broncoespasmo, BAV, pesadelos, claudicação, Steven-Johnson	BAV, asma, abuso de cocaína e metanfetaminas
Inibidores alfa-adrenérgicos - doxazosina - prazosin	1 – 16 mg (1x/dia) 1 – 20 mg (2-3x/dia)	Hipotensão postural, tolerância a droga, edema periférico, ICC	Hipotensão postural, ICC e disfunção de VE
Vasodilatadores de ação central - clonidina - metildopa	0,2 – 1,2 mg (2-3x/dia) 250 – 1000 mg (2x/dia)	Boca seca, depressão, disfunção erétil - hipertensão de rebote com clonidina - anemia hemolítica e disfunção hepática com metildopa	Hipotensão postural
Vasodilatador periférico - hidralazina - minoxidil	25 -200 mg (2x/dia) 1,25 -100 mg (1x/dia)	Taquicardia reflexa, retenção hídrica - síndrome lúpus-like com hidralazina - hirsutismo e derrame pericárdico com minoxidil	Hipotensão postural

ICC: insuficiência cardíaca congestiva, BAV: bloqueio atrioventricular, VE: ventrículo esquerdo, TFG: taxa de filtração glomerular