

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: ENDOCRINOLOGIA



TESE DE DOUTORADO

**HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NO DIABETES: DIFERENÇA DE EFEITO ENTRE
AS CLASSES DE ANTI-HIPERTENSIVOS E MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA
PRESSÃO ARTERIAL COMO PREDITOR DE DESFECHOS CARDIOVASCULARES EM
PACIENTES COM DIABETE MELITO TIPO 2**

LUCIANA RECK REMONTI

Orientadora: Prof. Dra. Cristiane Bauermann Leitão

Porto Alegre
Dezembro de 2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: ENDOCRINOLOGIA

TESE DE DOUTORADO

**HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NO DIABETES: DIFERENÇA DE EFEITO ENTRE
AS CLASSES DE ANTI-HIPERTENSIVOS E MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA
PRESSÃO ARTERIAL COMO PREDITOR DE DESFECHOS CARDIOVASCULARES EM
PACIENTES COM DIABETE MELITO TIPO 2**

LUCIANA RECK REMONTI

Orientadora: Prof. Dra. Cristiane Bauermann Leitão

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de **Doutor**.

Porto Alegre,

2020

BANCA EXAMINADORA

Professora Doutora **Andrea Carla Bauer**, professora adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, professora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da UFRGS, e preceptora da Residência Médica em Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Possui doutorado sanduíche na PUCRS/Universidade de Minnesota(EUA) e pós-doutorado na Universidade de Minnesota (EUA).

Professora Doutora **Claudia Regina Lopes Cardoso**, professora titular de Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, coordenadora do Programa de Diabetes Tipo 2 do HUCFF-UFRJ e membro do Programa de Hipertensão Arterial do HUCFF-UFRJ. Possui mestrado em Medicina (Cardiologia) pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro e doutorado em Medicina (Cardiologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Professora Doutora **Sandra Roberta Gouvea Ferreira Vivolo**, professora titular na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Possui mestrado em Medicina (Endocrinologia Clínica) pela Universidade Federal de São Paulo e doutorado em Medicina (Endocrinologia Clínica) pela Universidade Federal de São Paulo.

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu,
mas pensar o que ninguém ainda pensou
sobre aquilo que todo mundo vê.”*

Arthur Schopenhauer

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos e meu esposo

Pela paciência, amor e apoio incondicional

À minha família

Tudo só aconteceu por causa de vocês

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof. Dra. Cristiane Bauermann Leitão, pelo apoio durante toda minha trajetória, pela disponibilidade de tempo, amizade, paciência e ensinamentos, e, em especial, pelo exemplo de profissional, amiga e pessoa que tanto admiro.

Ao Prof. Dr. Jorge Luiz Gross, por todos os ensinamentos e incentivo durante os anos em que tive o privilégio de conviver com esse exemplo de professor e médico.

Aos professores do Serviço de Endocrinologia do HCPA que tantos ensinamentos me passaram desde meus primeiros dias nesse serviço como residente até os dias atuais.

Aos colegas, tantos amigos, que me ajudam a crescer diariamente como profissional e pessoa, além de todo apoio ao longo desses anos.

Aos meus amigos, cujo apoio sempre pude contar em todos os momentos.

Aos meus pais, tudo que sou e alcancei foi devido ao esforço, carinho e sacrifício de vocês, e vou ser eternamente grata por isso.

À minha família, filhos e esposo, pelo amor diário, apoio incondicional e paciência até mesmo nos momentos mais difíceis.

À banca examinadora, por aceitarem o convite e disponibilizarem tempo para me ajudarem nesse processo.

Muito Obrigada!

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS	10
QUADROS, TABELAS E FIGURAS.....	12
RESUMO	14
APRESENTAÇÃO	16
INTRODUÇÃO.....	17
Efeito das diferentes classes de medicamentos anti-hipertensivos no DM	17
Monitorização ambulatorial da pressão arterial e diabetes	19
Referências	22
ARTIGO 1	Erro! Indicador não definido.
Classes of Antihypertensive Agents and Mortality in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes – network meta-analysis of randomized trials.....	Erro!
Indicador não definido.	
Abstract	Erro! Indicador não definido.
Introduction.....	Erro! Indicador não definido.
Methods	Erro! Indicador não definido.
Results	Erro! Indicador não definido.
Discussion	Erro! Indicador não definido.
Acknowledgments	Erro! Indicador não definido.
References	Erro! Indicador não definido.
Tables and figures	Erro! Indicador não definido.
Table 1: Details of the included trials.	Erro! Indicador não definido.
Table 2: Comparisons of the effects of antihypertensive classes in total and cardiovascular (CV) mortality (median Hazard Ratio (95% CrI)).	Erro!
Indicador não definido.	

Table 3: Comparisons of the effects of antihypertensive classes in end of study blood pressure (median difference mmHg (95% CrI))..... **Erro! Indicador não definido.**

Figure 1: Flowchart of study selection process **Erro! Indicador não definido.**

Figure 2. Network of eligible comparisons for the network meta-analysis for total and cardiovascular mortality..... **Erro! Indicador não definido.**

Figure 3. Hazard Ratio for total mortality (A) and cardiovascular mortality (B) considering placebo as reference treatment. ... **Erro! Indicador não definido.**

Figure 4. Ranking for total mortality and cardiovascular mortality **Erro! Indicador não definido.**

Supplemental material **Erro! Indicador não definido.**

1. Search strategy..... **Erro! Indicador não definido.**

2. eTable 1 – Description of quality evaluation of included studies..... **Erro! Indicador não definido.**

3. GRADE assessment..... **Erro! Indicador não definido.**

4. eTable 2. Model fit evaluation **Erro! Indicador não definido.**

5. eFigure 1. Difference in end of study systolic (A) and diastolic (B) blood pressure of each antihypertensive class compared to placebo as reference treatment (median and CrI)..... **Erro! Indicador não definido.**

6. eFigure 2. Ranking for systolic and diastolic end of study blood pressure reduction..... **Erro! Indicador não definido.**

7. PRISMA checklist **Erro! Indicador não definido.**

8. WinBUGS code for mortality outcomes..... **Erro! Indicador não definido.**

ARTIGO 2..... **Erro! Indicador não definido.**

Impact of Masked and White Coat Hypertension on Clinical Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: a longitudinal study	Erro! Indicador não definido.
Abstract	Erro! Indicador não definido.
Introduction.....	Erro! Indicador não definido.
Methods	Erro! Indicador não definido.
Results	Erro! Indicador não definido.
Discussion	Erro! Indicador não definido.
References	Erro! Indicador não definido.
Tables and Figures.....	Erro! Indicador não definido.
Table 1. Baseline characteristics	Erro! Indicador não definido.
Table 2. Number of events according to ABPM categories	Erro! Indicador não definido.
Table 3. Non-adjusted hazard ratio for primary outcome, MACE3p and CV death	Erro! Indicador não definido.
Figure 1. Kaplan-Meier curve for composite outcome (A) and MACE3p (B).	Erro! Indicador não definido.
Figure 2. Kaplan-Meier curves for CV death (A), ESRD (B) and lower limb amputation (C).....	Erro! Indicador não definido.
CONCLUSÕES	Erro! Indicador não definido.
PERSPECTIVAS FUTURAS	Erro! Indicador não definido.
ANEXO - Publicação do artigo 1	Erro! Indicador não definido.

ABREVIATURAS E SIGLAS

ABPM – *ambulatory blood pressure measurement*

ACEi - *angiotensin-converting inhibitors*

ALLHAT – *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*

ARB - *angiotensin-receptor blockers*

AVC – acidente vascular cerebral

BP – *blood pressure*

CAPPP - *Captopril Prevention Project*

CCB – *calcium channel blocker*

CI – cardiopatia isquêmica

CrI – *credible interval*

CV – cardiovascular

DBP – *diastolic blood pressure*

DM – diabetes melito

DM – *Diabetes Mellitus*

GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HAS – hipertensão arterial sistêmica

HDL – *high density lipoprotein*

HOPE - *Heart Outcomes Prevention Evaluation*

HOT – *Hypertension Optimal Treatment*

HR – *Hazard ratio*

IAM – infarto agudo do miocárdio

ICC – insuficiência cardíaca congestiva

iECA – inibidor da enzima conversora da angiotensina

IPD – *individual patient data*

LDL – *low density lipoprotein*

LIFE - *Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study*

MACE3p – *major adverse cardiovascular events 3-point*

MAPA – *monitorização ambulatorial da pressão arterial*

MH – *masked hypertension*

MTC – *mixed treatment comparisons*

NMA – *network meta-analysis*

NORDIL - *Nordic Diltiazem study*

NT – *normotension*

ORIENT - *Olmesartan Reducing Incidence of Endstage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial*

PA – *pressão arterial*

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*

PROSPERO - *International prospective register of systematic reviews*

RE – *random effects*

SBP – *systolic blood pressure*

SD – *standard deviation*

SH – *sustained hypertension*

STOP - *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension*

UAE – *urinary albumin excretion*

UKPDS – *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

WCH – *white-coat hypertension*

QUADROS, TABELAS E FIGURAS

ARTIGO 1	26
Table 1: Details of the included trials	48
Table 2: Comparisons of the effects of antihypertensive classes in total and cardiovascular (CV) mortality (median Hazard Ratio (95% CrI)).....	52
Table 3: Comparisons of the effects of antihypertensive classes in end of study blood pressure (median difference mmHg (95% CrI).	52
Figure 1: Flowchart of study selection process	53
Figure 2. Network of eligible comparisons for the network meta-analysis for total and cardiovascular mortality.....	54
Figure 3. Hazard Ratio for total mortality (A) and cardiovascular mortality (B) considering placebo as reference treatment.....	54
Figure 4. Ranking for total mortality and cardiovascular mortality	55
eTable 1 – Description of quality evaluation of included studies	58
eTable 2. Model fit evaluation.....	59
eFigure 1. Difference in end of study systolic (A) and diastolic (B) blood pressure of each antihypertensive class compared to placebo as reference treatment (median and CrI).....	60
eFigure 2. Ranking for systolic and diastolic end of study blood pressure reduction.....	60
ARTIGO 2	65
Table 1. Baseline characteristics	79
Table 2. Number of events according to ABPM categories.....	80
Table 3. Non-adjusted hazard ratio for primary outcome, MACE3p and CV death ..	81

Figure 1. Kaplan-Meier curve for composite outcome (A) and MACE3p (B). 82

Figure 2. Kaplan-Meier curves for CV death (A), ESRD (B) and lower limb
amputation (C) 83

RESUMO

A prevalência de diabetes melito (DM) vem aumentando no Brasil e no mundo e sua associação com a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é bastante comum nos pacientes com DM tipo 2. Tanto a hiperglicemia quanto a HAS são fatores de risco independentes para doenças cardiovasculares (CV) e a sua coexistência aumenta em cerca de 7 vezes o risco de morte dos pacientes.

Existe muita controvérsia na literatura em relação à qual é o tratamento ideal para HAS em pacientes com DM tipo 2, em especial se existe benefício de uma classe de anti-hipertensivo em relação às outras na prevenção de eventos cardiovasculares. Não existem ensaios clínicos randomizados que comparem diretamente o efeito de todas as classes de anti-hipertensivos entre si. Dessa forma, realizamos uma metanálise em rede com o objetivo de avaliar o efeito das diferentes classes de anti-hipertensivos na prevenção de morte cardiovascular e morte por qualquer causa. Nessa metanálise, incluímos 27 estudos totalizando 49418 pacientes, com 1306 mortes de causa CV e 5647 mortes de qualquer causa. Na análise em rede, apenas a combinação de inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) com bloqueadores dos canais de cálcio demonstrou redução no risco de morte CV em relação ao placebo, betabloqueadores, bloqueadores canais de cálcio isolados e bloqueadores do receptor da angiotensina. Entretanto, nos estudos incluídos, essa combinação foi também a que apresentou menor média de pressão arterial (PA) ao final do estudo, podendo ser esse o fator mediador do seu efeito protetor.

Além da medida da PA no consultório, diversos parâmetros obtidos com a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) têm sido associados a aumento de risco de desfechos negativos. Em pacientes não diabéticos, a HAS do avental branco (valores de PA elevados no consultório e normais na MAPA) está associada a aumento de risco de eventos CV e morte em pacientes sem tratamento para HAS. Da mesma maneira, a HAS mascarada (valores de PA normais no consultório e elevados na MAPA) também está associada a aumento de risco de

doença CV em pacientes com e sem DM não tratados para HAS. Entretanto, poucos estudos prospectivos avaliaram a associação de HAS do avental branco e mascarada em pacientes diabéticos com desfechos clínicos “duros” e morte em longo prazo. Em uma coorte de pacientes com DM tipo 2 do ambulatório de endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com 400 pacientes submetidos a MAPA na avaliação basal, avaliamos a associação dessas duas categorias com a ocorrência de eventos em longo prazo. Consideramos como desfechos: infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), doença renal em estágio terminal, amputação não traumática de membros inferiores, revascularização miocárdica ou de membros inferiores e morte. O desfecho primário foi definido como a ocorrência do primeiro de qualquer desses eventos. O desfecho secundário foi a ocorrência de eventos CV maiores (MACE3p – definido como AVC ou IAM não fatal ou morte CV). Ao final do estudo, a ocorrência de eventos foi avaliada em 353 pacientes (88% da coorte original) por meio da revisão de registro de prontuário, contato telefônico ou revisão dos registros de óbitos do estado do Rio Grande do Sul. A média de tempo de seguimento foi de 10,4 anos. Nessa coorte, pacientes com HAS sustentada (valores de PA elevados no consultório e na MAPA) apresentaram maior risco do desfecho combinado, MACE3p, morte CV e amputação de membros inferiores do que os com HAS do avental branco, além de maior risco de morte CV em comparação com os normotensos (valores de PA normais no consultório e na MAPA). Tanto os pacientes com HAS mascarada e sustentada apresentaram maior risco de hemodiálise do que os normotensos. Após ajuste para sexo, tabagismo, hemoglobina glicada e média de PA sistólica nas 24h, as diferenças no desfecho combinado e MACE3p não foram mais observadas. Entretanto, a média da PA sistólica nas 24h manteve-se associada de forma independentemente a ambos os desfechos (desfecho combinado e MACE3p), sugerindo que os valores absolutos de PA tenham impacto mais significativo do que a classificação dos pacientes em categorias pela MAPA.

APRESENTAÇÃO

Esta tese de doutorado será apresentada no formato exigido pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Essa contempla, portanto, uma breve introdução em português, dois subsequentes artigos em inglês e considerações finais em português. O primeiro artigo apresenta delineamento de revisão sistemática e metanálise em rede, e o segundo é um estudo de coorte prospectivo.

INTRODUÇÃO

A prevalência de diabetes mellitus (DM) no Brasil é de aproximadamente 16,8 milhões na população adulta, ou seja, 11% da população (1). O DM tipo 2 é responsável por mais de 90% dos casos da doença, 5-10% são de DM tipo 1 e o restante representam DM por outras causas específicas (2).

A associação de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e DM é bastante comum. Estudos demonstram um risco 2,5 vezes maior de DM em pacientes hipertensos e a HAS afeta de 60-80% dos pacientes com DM tipo 2 (3, 4). A associação de HAS com DM aumenta o risco de morte em cerca de 7 vezes, principalmente por causas cardiovasculares (CV) (5).

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) diminuiu em 32% as mortes relacionadas ao DM, em 44% o acidente vascular cerebral (AVC) e em 37% as complicações microvasculares, primariamente a retinopatia diabética (6). Entretanto, apesar de reduzir o risco de AVC, o controle intensivo da HAS não reduziu a mortalidade geral ou infarto agudo do miocárdio (IAM) (7). Atualmente, algumas diretrizes recomendam que indivíduos com DM tipo 2 sejam tratados com o objetivo de manter a PA abaixo de 140/90 mmHg (8,9), entretanto outros indicam um alvo mais estrito (PA \leq 130/80 mmHg) (10).

Efeito das diferentes classes de medicamentos anti-hipertensivos no DM

Além do alvo ideal de PA a ser mantido nos pacientes com DM tipo 2, outro foco de discussão é se existe benefício de alguma classe de anti-hipertensivos em relação a outras no tratamento desses pacientes. Vários estudos demonstram um efeito benéfico adicional dos bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona além da redução da PA em pacientes com DM. O estudo *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) demonstrou redução de mortalidade, AVC, IAM e

complicações microvasculares com o uso de ramipril comparado com placebo mesmo após ajuste para a diferença nos valores de PA atingidos (11). Esses medicamentos também apresentam efeito protetor em relação à prevenção da instalação e da progressão da albuminúria em pacientes diabéticos. Diversos estudos mostraram resultados semelhantes, embora existam alguns que não confirmem esse benefício. Existe, inclusive, evidência de aumento de risco de morte cardiovascular com o uso da olmesartana em comparação com placebo (12, 13). No estudo *The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT), não houve diferença em mortalidade ou eventos CV com uso de clortalidona em comparação com anlodipina nem com lisinopril. Somente para o desfecho de desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) o risco foi menor no grupo da clortalidona em comparação com os grupos randomizados para anlodipina ou lisinopril (14). Outro aspecto a ser considerado no tratamento da HAS em pacientes com DM é o efeito dos anti-hipertensivos no controle glicêmico. Assim como os diuréticos tiazídicos, o uso de betabloqueadores está associado a aumento na incidência de DM e piora do controle glicêmico. Por outro lado, os betabloqueadores mostram efeitos cardioprotetores significativos em pacientes diabéticos com cardiopatia isquêmica (CI) estabelecida (15).

Apesar de pequenos estudos terem sugerido aumento de eventos cardiovasculares com o uso de bloqueadores dos canais de cálcio em pacientes com DM, grandes estudos como o *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) e o ALLHAT não demonstraram aumento de incidência desses eventos com essa classe de medicações (14-16). Em estudos mais recentes, inclusive, a associação de inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) com bloqueador do canal de cálcio mostrou diminuição de eventos CV e progressão da doença renal crônica quando comparado com a associação de iECA com hidroclorotiazida em pacientes de alto risco incluindo indivíduos diabéticos (17-19).

Uma metanálise analisou o uso de 4 diferentes classes de anti-hipertensivos (diuréticos tiazídicos, iECA, bloqueadores dos canais de cálcio e betabloqueadores) como primeiro medicamento no tratamento da HAS na população geral. Nessa metanálise, os diuréticos tiazídicos demonstraram redução significativa de todos os eventos de morbidade e mortalidade, mostrando-se melhores que o uso de betabloqueadores. Os iECA ou bloqueadores dos canais de cálcio aparentemente se mostraram tão efetivos como os tiazídicos, mas com menos estudos disponíveis (20). Nesse estudo, não foi realizada uma avaliação específica da população com DM. Outra metanálise, em rede, comparou diferentes medicamentos anti-hipertensivos em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2 e concluiu que os iECA apresentaram efeito protetor em relação a duplicação de creatinina, porém não para a evolução para doença renal em estágio terminal. Nessa mesma metanálise, os betabloqueadores apresentaram maior mortalidade em relação a outras classes, sendo que as demais foram semelhantes entre si (21). Ainda, outra metanálise concluiu que os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona não apresentam benefício comparado a outros medicamentos anti-hipertensivos com relação a desfechos cardiovasculares e progressão para doença renal em estágio terminal (22).

Monitorização ambulatorial da pressão arterial e diabetes

A presença de HAS, definida pela medida da PA no consultório, é fator de risco bem definido para complicações relacionadas ao DM e CV, assim como seu tratamento traz benefícios na redução desses riscos. Entretanto, também se estuda a associação de medidas de PA domiciliares assim como na monitorização arterial da pressão arterial (MAPA) como fator de risco para complicações micro e macrovasculares em pacientes com DM. A MAPA é uma ferramenta útil para o diagnóstico de HAS e para monitorização do seu tratamento. Ela permite a avaliação da PA durante as 24 horas e o paciente pode ser classificado como normotenso verdadeiro (PA normal no consultório e na MAPA), com hipertensão do avental branco

(PA elevada no consultório e normal na MAPA), com hipertensão mascarada (PA normal no consultório e elevada na MAPA) e com hipertensão sustentada (PA elevada no consultório e na MAPA). Está indicada para confirmação de HAS resistente ao tratamento, na suspeita de HAS do avental branco ou de episódios de hipotensão (23). A MAPA tem melhor capacidade de predição de complicações cardiovasculares em pacientes hipertensos do que a PA de consultório (24). Tanto a HAS do avental branco quanto a HAS mascarada têm sido associadas a maior risco de eventos cardiovasculares na população em geral (25, 26). Um aspecto relevante é a elevada prevalência de indivíduos com HAS mascarada, sendo estimada em 30% dos pacientes com DM tipo 2 (27). Um recente estudo encontrou prevalências de HAS controlada, efeito do avental branco, hipertensão mascarada e HAS sustentada de, respectivamente, 27,3%, 17,1%, 18,8% e 36,8% em pacientes hipertensos com DM tipo 2 (28). Os indivíduos normotensos apresentam uma variação normal da PA nas 24 horas, caracterizada pela diminuição da PA durante o sono e aumento após o despertar. Esta queda dos níveis pressóricos é chamada de descenso noturno e é expressa pela diferença absoluta entre a média da pressão noturna e diurna ou por uma relação das médias da pressão da noite/dia. Diferentes parâmetros da MAPA, tais como média de PA nas 24h, efeito do avental branco, HAS mascarada, assim como a ausência de descenso noturno da pressão, também têm sido associadas a maior risco de desenvolvimento de complicações crônicas e risco CV em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2 (27, 29-33). Um estudo demonstrou que a média da PA na MAPA correlaciona-se com o prognóstico e eventos CV em pacientes com DM (33, 34). Entretanto, poucos estudos avaliaram prospectivamente a relação entre HAS do avental branco e mascarada com desfechos “duros” em pacientes com DM tipo 2. Em estudos transversais, a presença de HAS do avental branco em pacientes com DM tipo 2 foi associada a albuminúria e retinopatia, e esses pacientes apresentaram prevalência de infarto cerebral subclínico semelhante à de pacientes não diabéticos com HAS sustentada (30, 35). Em pacientes com DM tipo 2, HAS mascarada foi

associada a maior risco de isquemia cerebral subclínica, maior excreção urinária de albumina e maior massa de VE em estudos transversais (27, 36). Um estudo analisando dados de 11 coortes populacionais demonstrou risco de eventos CV semelhante em pacientes com DM e HAS mascarada não tratados para HAS e naqueles com HAS estágio 1 (37). A ausência do descenso noturno tem sido descrita como associado a doença renal do DM e neuropatia diabética (38, 39). Além desses, a presença de padrão reverso de PA, quando a PA noturna é maior do que a PA diurna, também se associa a maior risco de eventos CV (40, 41).

Diante do exposto, essa tese tem os seguintes objetivos:

1. Avaliar se existe diferença de efeito entre diferentes classes de medicamentos anti-hipertensivos em desfechos de mortalidade cardiovascular e total em pacientes com DM tipo 2.

2. Avaliar a capacidade de predição da HAS mascarada e da HAS do aortal branco de desfechos cardiovasculares, renais e mortalidade em pacientes com DM tipo 2.

O artigo 1 avalia, por meio de uma metanálise em *network*, o efeito de diferentes classes de anti-hipertensivos na redução de risco de morte total e cardiovascular em paciente com DM tipo 2 e HAS. Já o artigo 2 trata-se de uma coorte de pacientes com DM tipo 2 submetidos a MAPA e reavaliados após um período médio de 10 anos, com avaliação da ocorrência de IAM, AVC, doença renal crônica em estágio terminal, revascularização miocárdica, amputação não traumática ou revascularização de membros inferiores e morte.

Referências

1. IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019. Available from: diabetesatlas.org
2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. *Diabetes Care*, 2020; 43 (Supplement 1): S14-S31.
3. 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 Apr 1; 138(7): 593-602.
4. Cardiovascular prognosis of sustained and white-coat hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus. *Blood Press Monit*. 2008; 13: 15-20.
5. Bakris GL, Sowers JR. ASH Position Paper: Treatment of Hypertension in Patients With Diabetes—An Update Position. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008 Sep; 10(9): 707-13
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998; 317: 703–13.
7. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012; 172(17): 1296-303.
8. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan; 43(Supplement 1): S111-S134.
9. JNC 8 Guidelines for the Management of Hypertension in Adults. *Am Fam Physician*. 2014 Oct 1; 90(7): 503-504.
10. 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2017 september; 23976; DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.745
11. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000; 355: 253–259.
12. Imai E, Chan JC, Ito S, Yamasaki T, Kobayashi F, Haneda M et al. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2011; 54: 2978–86.
13. Haller H, Ito S, Izzo Jr JL, Januszewicz A, Katayama S, Menne J et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *NEJM*. 2011; 364: 907–17.
14. 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(23): 2981-91.
15. Bell DSH. Treatment of diabetic hypertension. *Diabetes Obes Metab*. 2009 May; 11(5): 433-44.
 16. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, 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.
 17. 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 Dec 4; 359(23): 2417-28.
 18. 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.
 19. Weber MA, Bakris GA, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 77–85.
 20. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8; (3): CD001841.
 21. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Oct 24; 347:f6008. doi: 10.1136/bmj.f6008.
 22. Bangalore S, Fakhri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2016 Feb 11;352:i438. doi: 10.1136/bmj.i438.
 23. Leitão CB, Canani LH, Silveiro SP, Gross JL. Ambulatory blood pressure monitoring and type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88(2): 315-21.
 24. Pickering TG, Phil D, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med*, 2006; 354: 2368-74.
 25. Tientcheu D, Ayers C, Das SR, McGuire DK, de Lemos JA, Khera A et al. target organ complications and cardiovascular events associated with masked hypertension and white-coat hypertension analysis from the Dallas heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Nov 17; 66(20): 2159-69.
 26. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, Kollias A, Niiranen TJ, Hozawa A et al. Prognosis of white-coat and masked hypertension: international database of

- home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertension*. 2014 Apr;63(4):675-82.
27. 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.
 28. Leiria LF, Severo MD, Ledur PS, Becker AD, Aguiar FM, Massierer D et al. White coat effect and masked uncontrolled hypertension in treated hypertensive-diabetic patients: Prevalence and target organ damage. *J Diabetes*. 2015 Sep; 7(5): 699-707.
 29. Leitao CB, Canani LH, Kramer CK, Moehlecke M, Pinto LC, Ricardo ED et al. Blood pressure means rather than nocturnal dipping pattern are related to complications in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2008; 25(3): 308-13.
 30. Kramer CK, Leitão CB, Canani LH, Gross JL. Impact of white-coat hypertension on microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Dec; 31(12): 2233-7.
 31. Rodrigues TC, Canani LH, Viatroski RS, Hoffmann LH, Esteves JF, Gross JL. Masked hypertension, nocturnal blood pressure and retinopathy in normotensive patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87(2): 240-5.
 32. Eguchi K, Pickering TG, Hoshida S, Ishikawa J, Ishikawa S, Schwartz JE et al. Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/ without type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2008 April; 21(4): 443-50.
 33. Salles GF, Leite NC, Pereira BB, Nascimento EM, Cardoso CRL. Prognostic impact of clinic and ambulatory blood pressure components in high-risk type 2 diabetic patients: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *J Hypertens*. 2013 Nov; 31(11): 2176-86.
 34. Nakano S, Konishi K, Furuya K, Uehara K, Nishizawa M, Nakagawa A et al. A prognostic role of mean 24-h pulse pressure level for cardiovascular events in type 2 diabetic subjects under 60 years of age. *Diabetes Care*. 2005; 28(1): 95–100.
 35. Eguchi K. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Diabetes and Obesity—A Review. *Int J Hypertens*. 2011; 2011:954757. doi: 10.4061/2011/954757.
 36. Eguchi K, Ishikawa J, Hoshida S, Pickering TG, Shimada K, Kario K. Masked hypertension in diabetes mellitus: a potential risk. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007 Aug; 9(8): 601-7.
 37. Franklin SS, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu Y. Masked hypertension in Diabetes Mellitus: treatment implications for clinical practice. *Hypertension*. 2013; 61: 964-971.
 38. Eguchi K, Ishikawa J, Hoshida S, Pickering TG, Shimada K, Kario K. Masked hypertension in diabetes mellitus: a potential risk. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007 Aug; 9(8): 601-7.

39. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Abnormal blood pressure circadian rhythm: a target organ damage? *Int J Cardiol.* 2006; 107(3): 343-9.
40. son Jennersjö PE, Wijkman M, Wiréhn A, Länne T, Engvall J, Nystrom FH et al. Circadian blood pressure variation in patients with type 2 diabetes -- relationship to macro- and microvascular subclinical organ damage. *Prim Care Diabetes.* 2011; 5(3): 167-73.
41. Nakano S, Fukuda M, Hotta F, Ito T, Kitazawa M, Nishizawa M et al. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes.* 1998 Sep; 47(9): 1501-6

