



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ATENÇÃO E ESTUDO
CLÍNICO NO DIABETES**

CÁSSIO ANTÔNIO BEZERRA DE OLIVEIRA

**PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NO DIABETES MELLITUS**

**BELÉM - PA
2024**

CÁSSIO ANTÔNIO BEZERRA DE OLIVEIRA

**PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NO DIABETES MELLITUS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes da Universidade Federal do Pará como requisito para obtenção do grau de Mestre.

Área de concentração: Medicina I.

Orientador: Prof. Dr. João Soares Felício.

Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a Natércia Neves Marques de Queiroz.

BELÉM - PA
2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

D278p de Oliveira, Cássio Antônio Bezerra.
Protocolo de diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial
sistêmica no diabetes mellitus / Cássio Antônio Bezerra de Oliveira. —
2024.
xiv, 142 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. João Soares Felício
Coorientação: Prof^a. Dra. Natércia Neves Marques de Queiroz
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,
Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em
Atenção e Estudo Clínico da Diabetes, Belém, 2024.

1. Diabetes mellitus. 2. Hipertensão. 3. Diagnóstico. 4.
Tratamento. I. Título.

CDD 616.462

CÁSSIO ANTÔNIO BEZERRA DE OLIVEIRA

**PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NO DIABETES MELLITUS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes da Universidade Federal do Pará como requisito para obtenção do grau de Mestre.

DATA DA AVALIAÇÃO: ____/____/____

CONCEITO: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. João Soares Felício
Orientador

Prof.^a Dr.^a Karem Miléo Felício
Membro

Prof.^a Dr.^a Neyla Arroyo Lara Mourão
Membro

BELÉM - PA
2024

Para minha avó, meu maior
exemplo de lealdade e
integridade nessa vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus,

Aos meus pais e a minha irmã,

Aos meus avós, tios e tias,

A minha esposa,

Aos meus filhos,

Ao meu orientador e co-orientadora,

Aos meus professores,

Aos meus amigos e colegas,

Aos meus pacientes,

E a todos os pesquisadores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes da Universidade Federal do Pará (PPGDIABETES-UFPA).

*Duvida da luz dos astros,
De que o sol tenha calor;
Duvida até da verdade,
Mas confia em meu amor.*

Shakespeare (*Hamlet*, 1599)

LISTA DE ABREVIATURAS

A1C – hemoglobina glicada

ACC – *American College of Cardiology*

ACCORD BP – ensaio de pressão arterial do *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*

ADA – *American Diabetes Association*

ADVANCE – *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation*

AGL – ácidos graxos livres

AHA – *American Heart Association*

Ang II – angiotensina II

ARM – antagonista do receptor mineralocorticoide

AVC – acidente vascular cerebral

BRA – bloqueador do receptor da angiotensina

BPLTTC – *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*

CARDIA – *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*

DAC – doença arterial coronariana

DALYs – *Disability Adjusted Life Years*

DASH – *Dietary Approaches to Stop Hypertension*

DCCT – *Diabetes Control and Complications Trial*

DCV – doenças cardiovasculares

DM – diabetes mellitus

DM1 – diabetes mellitus tipo 1

DM2 – diabetes mellitus tipo 2

DPS – *The Finnish Diabetes Prevention Study*

DRC – doença renal crônica

ECA – enzima conversora da angiotensina

EUA – Estados Unidos da América

HA – hipertensão arterial

HAS – hipertensão arterial sistêmica

IDF – *International Diabetes Federation*

IECA – inibidor da enzima conversora da angiotensina

IL-6 – interleucina-6

LRA – lesão renal aguda

MEV – mudança do estilo de vida

NAC – neuropatia autonômica cardiovascular

NF-κB – fator nuclear-κB

NGSP – *National Glycohemoglobin Standardization Program*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PA – pressão arterial

PAD – pressão arterial diastólica

PAI-1 – inibidor do ativador do plasminogênio 1

PAS – pressão arterial sistólica

PCR – proteína C reativa

PKC – proteína quinase C

RCV – risco cardiovascular

RI – resistência à insulina

ROS – espécies reativas de oxigênio

SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes

SNP – *single nucleotide polymorphism*

SNS – sistema nervoso simpático

SPRINT – *Systolic Blood Pressure Intervention Trial*

SRAA – sistema renina-angiotensina-aldosterona

STEP – *Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients*

SUS – Sistema Único de Saúde

TNF – fator de necrose tumoral

TOTG – teste oral de tolerância à glicose

UFPA – Universidade Federal do Pará

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios para diagnóstico de diabetes em não-gestantes.....	18
Tabela 2 – Classificação brasileira da hipertensão arterial em indivíduos a partir de 18 anos de idade, de acordo com a medição da pressão arterial no consultório.....	19
Tabela 3 – Classificação americana da pressão arterial em adultos.....	19
Tabela 4 – Metas pressóricas e recomendação para início de tratamento da hipertensão arterial em pessoas com diabetes.....	25

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma da revisão integrativa de literatura para elaboração do protocolo de diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial no diabetes mellitus.....	33
Figura 2 – Fisiopatologia da hipertensão arterial nos pacientes com diabetes mellitus.	35
Figura 3 – Fluxograma 1: Rastreio e diagnóstico da hipertensão arterial em pessoas com diabetes mellitus na Atenção Básica.....	46
Figura 4 – Fluxograma 2-A: Tratamento e seguimento da pessoa com diabetes mellitus de acordo com níveis pressóricos na Atenção Primária.....	57
Figura 5 – Fluxograma 2-B: Tratamento e seguimento da hipertensão arterial em pessoas com diabetes mellitus na Atenção Secundária.....	58

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Fatores de risco para desenvolvimento e progressão da hipertensão em pacientes com diabetes mellitus.....	36
Quadro 2 – Possíveis achados no exame físico do paciente com hipertensão.....	36
Quadro 3 – Exames complementares adicionais na avaliação do paciente com hipertensão.....	37
Quadro 4 – Sinais que sugerem hipertensão secundária.....	37
Quadro 5 – Rastreamento de causas secundárias de hipertensão.....	38
Quadro 6 – Classificação da pressão arterial de acordo com os níveis pressóricos pelas sociedades brasileira (SBC) e americana (AHA/ACC) de Cardiologia.....	39
Quadro 7 – Classificação da hipertensão de acordo com o fenótipo.....	39
Quadro 8 – Estratificadores de risco cardiovascular no paciente com diabetes mellitus.....	40
Quadro 9 – Categorias de risco cardiovascular no paciente com diabetes mellitus.....	40
Quadro 10 – Recomendações para aferição da pressão arterial.....	41
Quadro 11 – Tamanho do manguito de acordo com a circunferência do braço do paciente.....	42
Quadro 12 – Correção da pressão arterial aferida de acordo com a circunferência do braço do paciente.....	42
Quadro 13 – Indicações para realização de MAPA e MRPA.....	43
Quadro 14 – Recomendações para adequada realização de MRPA.....	43
Quadro 15 – Diagnóstico de hipertensão arterial de acordo com PA no consultório, MAPA e MRPA.....	44
Quadro 16 – Metas pressóricas de tratamento da hipertensão arterial de acordo com as diferentes sociedades.....	44
Quadro 17 – Metas pressóricas de tratamento da hipertensão arterial em pessoas com diabetes mellitus de acordo com o perfil clínico.....	45
Quadro 18 – Recomendações de mudança do estilo de vida.....	47
Quadro 19 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA).....	48
Quadro 20 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA).....	49
Quadro 21 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos bloqueadores dos canais de cálcio (BCC).....	50
Quadro 22 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos diuréticos.....	51
Quadro 23 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos betabloqueadores (BB).....	52
Quadro 24 – Apresentação comercial, doses, ajustes e características do vasodilatador direto.....	54
Quadro 25 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos simpatolíticos de ação central.....	55
Quadro 26 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos alfabloqueadores.....	55
Quadro 27 – Apresentação comercial, doses, ajustes e características do inibidor direto de renina.....	56

RESUMO

A hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica que frequentemente acompanha o diabetes mellitus e a relação entre ambos é complexa. Assim como o diabetes, ela é um importante fator de risco cardiovascular e de complicações microvasculares, como nefropatia e retinopatia, e tem custos em saúde superiores ao próprio diabetes. O tratamento da HA no diabetes tem sido amplamente debatido e ainda há necessidade de se chegar a um consenso sobre metas e estratégias de tratamento. O objetivo do presente estudo foi elaborar um protocolo clínico sobre diagnóstico e tratamento de HA no diabetes mellitus cujo fundamento principal fosse a sua aplicabilidade no sistema público de saúde brasileiro, com foco na adesão médica às recomendações, no impacto da aplicação da evidência nas atenções primária e secundária, e na evolução da qualidade em saúde nesses cenários. Para isso, foi realizada revisão integrativa da literatura, selecionando artigos de saúde baseados em qualidade das evidências localizados na base de dados PUBMED e publicados nos últimos 20 anos (2004-2024). Cinco pesquisadores foram responsáveis pela seleção daqueles com melhor qualidade das evidências. Diretrizes nacionais e internacionais e trabalhos publicados pelo grupo de pesquisa clínica em diabetes da UFPA também foram utilizados. No final, 106 artigos foram selecionados como referencial teórico para a elaboração do protocolo. Os resultados foram sintetizados na forma de protocolo clínico contendo textos concisos e recursos didáticos (27 quadros, 3 fluxogramas e 1 figura) que garantirão segurança na tomada de decisão clínica nos cenários das atenções primária e secundária em saúde, configurando-se um guia prático sobre o tema em questão.

Palavras-chave: diabetes mellitus; hipertensão; diagnóstico; tratamento.

ABSTRACT

Hypertension is a chronic disease that often accompanies diabetes mellitus and the relationship between the two is complex. Like diabetes, it is an important cardiovascular risk factor and microvascular complications, such as nephropathy and retinopathy, and has higher health costs than diabetes itself. The treatment of hypertension in diabetes has been widely debated and there is still a need to reach a consensus on treatment goals and strategies. The objective of the present study was to develop a clinical protocol on the diagnosis and treatment of hypertension in diabetes mellitus whose main foundation was its applicability in the Brazilian public health system, focusing on medical adherence to recommendations, the impact of applying the evidence in primary and secondary care, and the evolution of health quality in these scenarios. To this end, an integrative literature review was carried out, selecting health articles based on the quality of evidence located in the PUBMED database and published in the last 20 years (2004-2024). Five researchers were responsible for selecting those with the best quality of evidence. National and international guidelines and works published by the UFPA diabetes clinical research group were also used. In the end, 106 articles were selected as theoretical references for preparing the protocol. The results were synthesized in the form of a clinical protocol containing concise texts and teaching resources (27 tables, 3 flowcharts and 1 figure) that will guarantee safety in clinical decision-making in primary and secondary health care settings, configuring a practical guide on the topic in question.

Keywords: *diabetes mellitus; hypertension; diagnosis; treatment.*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	Diabetes mellitus.....	16
1.2	Hipertensão arterial.....	18
1.3	Causas de hipertensão no diabetes.....	19
1.3.1	Genética.....	19
1.3.2	Ambiental.....	20
1.3.3	Obesidade.....	20
1.3.4	Inflamação e estresse oxidativo.....	20
1.3.5	Resistência à insulina.....	21
1.3.6	Estresse mental e sistema nervoso simpático.....	22
1.3.7	Sedentarismo.....	22
1.4	Rastreio e diagnóstico da hipertensão no diabetes.....	23
1.5	Tratamento da hipertensão no diabetes.....	23
1.5.1	Metas de tratamento.....	23
1.5.1.1	Ensaio clínico randomizado e metanálise.....	23
1.5.1.2	Individualização da meta de tratamento.....	24
1.5.2	Mudança do estilo de vida.....	26
1.5.3	Tratamento farmacológico.....	26
1.5.3.1	Número de anti-hipertensivos.....	26
1.5.3.2	Classes de anti-hipertensivos.....	26
1.5.3.3	Múltiplas classes de anti-hipertensivos.....	27
1.5.4	Hipertensão resistente.....	27
2	OBJETIVO.....	29
2.1	Objetivo geral.....	29
2.2	Objetivos específicos.....	29
3	METODOLOGIA.....	30
3.1	Tipo de estudo.....	30
3.2	Protocolo e registo.....	30

3.3	Crêterios de elegibilidade.....	30
3.4	Fonte de informação.....	31
3.5	Busca e critérios de inclusão.....	31
3.6	Crêterios de exclusão.....	31
3.7	Seleção dos estudos.....	31
3.8	Síntese dos resultados.....	32
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	34
5	APLICABILIDADE CLÍNICA.....	59
6	CONCLUSÃO.....	60
	REFERÊNCIAS.....	61
	APÊNDICE A - PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NO DIABETES MELLITUS.....	72
	APÊNDICE B - LISTA DE ARTIGOS SELECIONADOS ATRAVÉS DA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA.....	143
	ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	151
	ANEXO B - APROVAÇÃO NO EDITAL DO CNPq.....	154
	ANEXO C - INSTRUMENTO UTILIZADO PARA COLETA DE DADOS.....	156

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) frequentemente acompanha o diabetes. A associação entre as duas condições é reconhecida há muito tempo e é considerada complexa. Nos EUA, ela ocorre em 50 a 80% dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que representam mais de 90% da população diabética, e em 30% dos pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) (Cheung; Li, 2012). Ambas as condições são comuns e, portanto, poderiam estar associadas ao acaso, mas em alguns casos podem ter uma causa comum, como ocorre na obesidade e hiperinsulinemia, ou sido programadas no início da vida (Lauder *et al.*, 2023). Como a HA é especialmente comum no DM2 acredita-se que a resistência à insulina (RI) possa desempenhar um papel importante na sua patogênese (Jia; Sowers, 2021). A HA também pode desenvolver-se como consequência da doença renal do diabetes, e alguns medicamentos anti-hipertensivos podem induzir diabetes em indivíduos suscetíveis, principalmente quando usados em doses elevadas (Unger *et al.*, 2020; Williams *et al.*, 2018; Whelton *et al.*, 2018).

Há diferenças fundamentais na HA relacionada ao DM1 e ao DM2. Enquanto o DM1, manifestado por deficiência de insulina, costuma surgir na infância ou adolescência, o DM2, caracterizado por RI, demora anos para aparecer. No DM1, a nefropatia diabética presente em cerca de 40% dos pacientes desempenha um papel importante no desenvolvimento da HA. Hipertensão resistente também é mais frequente nesses pacientes do que em indivíduos hipertensos não-diabéticos, e essa resistência está associada a alto risco de progressão da nefropatia diabética (Lithovius *et al.*, 2020).

No DM2, hipertensão e diabetes coexistem na ausência de doença renal clínica. Nesses pacientes vários estudos indicam que existe uma incidência muito elevada de hipertensão, incluindo hipertensão resistente, e doença cardiovascular (DCV). No *Framingham Heart Study*, o DM2 foi associado a um risco 2 a 4 vezes maior de hipertensão, doença arterial periférica e infarto do miocárdio (Fox, 2010). Uma análise de dados desse estudo mostrou ainda que a população com hipertensão no momento do diagnóstico de diabetes apresentava taxas mais elevadas de mortalidade por todas as causas e de eventos cardiovasculares em comparação a pessoas normotensas com diabetes (Chen *et al.*, 2011).

A coexistência dessas duas condições, hipertensão e diabetes, representa, portanto, um importante fator de risco cardiovascular e de complicações microvasculares, como nefropatia e retinopatia.

Durante as últimas três décadas, vários ensaios clínicos bem construídos contribuíram consideravelmente para a base de evidências que temos hoje. Eles demonstraram de forma convincente que o tratamento da hipertensão arterial reduz eventos cardiovasculares e complicações microvasculares, mas também destacaram o quão difícil pode ser conseguir isso na prática.

As diretrizes clínicas são instrumentos que traduzem e veiculam evidências científicas atuais, fornecendo conteúdo e instrumentos confiáveis que permitem ao médico tomar a decisão mais apropriada e segura, levando em conta a sua experiência e os valores dos pacientes. Contudo, a excelente elaboração e disseminação de uma diretriz clínica baseada em evidência não é capaz de garantir seu bom uso, ou seja, sua implementação. Para implementá-las é necessário vencer barreiras que podem se originar nos pacientes, no médico ou no sistema de saúde (Escosteguy *et. al*, 2008).

Face ao exposto o objetivo do presente estudo é elaborar um protocolo clínico sobre diagnóstico e tratamento de HA no diabetes mellitus cujo fundamento principal será a sua aplicabilidade no Sistema Único de Saúde (SUS), com foco na adesão médica às recomendações, no impacto da aplicação da evidência nas atenções primária e secundária, e na evolução da qualidade em saúde nesses cenários.

1.1 DIABETES MELLITUS

O diabetes mellitus (DM) e suas complicações são um fardo financeiro para o indivíduo e para a sociedade em todo o mundo. Nos Estados Unidos da América (EUA) o custo anual estimado no ano de 2022 foi de \$413 bilhões, sendo \$307 bilhões em gastos diretos com cuidados de saúde e \$106 bilhões por redução da produtividade (Parker *et al.*, 2024). No Brasil o custo estimado em 2021 foi de \$43 bilhões, ficando atrás apenas da China e dos EUA, com \$165 e \$379 bilhões, respectivamente (*International Diabetes Federation*, 2021).

O DM é definido como um grupo de distúrbios do metabolismo dos carboidratos onde a glicose é subutilizada como fonte de energia e superproduzida devido à gliconeogênese e glicogenólise inadequadas, resultando em hiperglicemia (Sacks *et al.*, 2023). Ele é classificado convencionalmente em uma das seguintes categorias clínicas: DM1, DM2, diabetes mellitus gestacional e outros tipos específicos derivados de outras causas, por exemplo, causas genéticas, doenças do pâncreas exócrino e medicamentosas (*American Diabetes Association*, 2024a).

O DM é diagnosticado através da demonstração de concentrações aumentadas de glicose no plasma venoso ou de hemoglobina glicada (A1C) no sangue. Atualmente os critérios para diagnóstico de DM em indivíduos não-gestantes são: a) $A1C \geq 6.5\%$ ou b) glicemia plasmática de jejum ≥ 126 mg/dL ou c) glicemia 2h após teste oral de tolerância à glicose com 75 g de glicose anidra ≥ 200 mg/dL ou d) glicemia plasmática ao acaso ≥ 200 mg/dL acompanhada de sintomas hiperglicêmicos clássicos (por exemplo, poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicável) ou de crises hiperglicêmicas (Tabela 1) (*American Diabetes Association*, 2024a; Rodacki *et al.*, 2023).

Tabela 1 — Critérios para diagnóstico de diabetes em não-gestantes.

A1C $\geq 6.5\%$ * O teste deve ser realizado em laboratório usando um método que é certificado pelo NGSP e padronizado pelo ensaio DCCT.
OU
Glicemia plasmática de jejum ≥ 126 mg/dL * O jejum é definido como nenhuma ingestão calórica por pelo menos 8 horas.
OU
Glicemia 2h após TOTG ≥ 200 mg/dL * O teste deve ser realizado conforme descrito pela OMS, utilizando 75 g de glicose anidra dissolvida em água.
OU
Glicemia plasmática aleatória ≥ 200 mg/dL acompanhada de sintomas hiperglicêmicos clássicos ou crise hiperglicêmica Aleatório é qualquer hora do dia, independentemente do tempo desde a refeição anterior.

Fonte: *American Diabetes Association* (2024a).

A1C, hemoglobina glicada; DCCT, *Diabetes Control and Complications Trial*; NGSP, *National Glycohemoglobin Standardization Program*; OMS, Organização Mundial de Saúde; TOTG, teste oral de tolerância à glicose. *Na ausência de hiperglicemia inequívoca, o diagnóstico requer dois resultados de testes anormais obtidos ao mesmo tempo (por exemplo, A1C e glicemia plasmática de jejum) ou em dois momentos diferentes.

1.2 HIPERTENSÃO ARTERIAL

A HA é a principal causa de morte e de anos de vida ajustados por incapacidade (*Disability Adjusted Life Years*, DALYs) em todo o mundo. Nos EUA a HA é responsável por mais mortes por DCV que qualquer outro fator de risco modificável, ficando atrás apenas do tabagismo como causa evitável de morte por qualquer motivo (Whelton *et al.*, 2018). No Brasil, no período de uma década (2008 a 2017), a HA foi responsável por aproximadamente 700 mil mortes. Em termos de custos ao SUS, ela tem custos atribuíveis maiores do que os da obesidade e do DM (Barroso *et al.*, 2021).

A HA é uma doença crônica, não transmissível, multifatorial, caracterizada por elevação persistente da pressão arterial sistólica e/ou da pressão arterial diastólica e que depende de fatores genéticos, epigenéticos, ambientais e sociais. No Brasil, a pressão arterial (PA) é definida como ótima ou normal, e a HA é classificada como pré-hipertensão ou HA em estágios de I a III, como se observa na Tabela 2 (Izar *et al.*, 2023; Barroso *et al.*, 2021). Nos

EUA, a PA é definida como normal ou elevada, e a HA é classificada em estágios 1 e 2 (Tabela 3) (Whelton *et al.*, 2018).

Tabela 2 — Classificação brasileira da hipertensão arterial em indivíduos a partir de 18 anos de idade, de acordo com a medição da pressão arterial no consultório.

Classificação	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
ÓTIMA	< 120	< 80
NORMAL	120-129	80-84
PRÉ-HIPERTENSÃO	130-139	85-89
ESTÁGIO I	140-159	90-99
ESTÁGIO II	160-179	100-109
ESTÁGIO III	≥180	≥110

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes (2023) e Sociedade Brasileira de Cardiologia (2020).
PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica.

Tabela 3 — Classificação americana da pressão arterial em adultos.

Categoria PA	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Normal	< 120	e	< 80
Elevada	120-129	e	< 80
Hipertensão			
Estágio 1	130-139	ou	80-89
Estágio 2	≥140	ou	≥90

Fonte: American College of Cardiology / American Heart Association (2018).
PA, pressão arterial; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica.

1.3 CAUSAS DE HIPERTENSÃO NO DIABETES

1.3.1 Genética

Variantes genéticas no gene que codifica angiotensinogênio, adrenomedulina, apolipoproteína e α -aducina estão associadas a diabetes, hipertensão, disglícemia e síndrome metabólica (Ong *et al.*, 2011a; Ong *et al.*, 2011b; Cheung *et al.*, 2011; Ong *et al.*, 2010).

Polimorfismos de nucleotídeo único (*Single Nucleotide Polymorphism* — SNP) que predizem o desenvolvimento de diabetes também predizem o desenvolvimento de hipertensão (Ong *et al.*, 2008; Chow *et al.*, 2007; Ong *et al.*, 2006; Tso *et al.*, 2006). Em varreduras do genoma, a região associada ao diabetes também foi associada à síndrome metabólica, que inclui a hipertensão como componente (Ng *et al.*, 2004a; Ng *et al.*, 2004b).

1.3.2 Ambiental

Diabetes gestacional, desnutrição fetal e alto peso ao nascer são fatores que podem predispor o feto à síndrome cardiometabólica na vida adulta (Moore, 2010; Xita; Tsatsoulis, 2010). Alta ingestão de sódio, álcool e gordura insaturada, tabagismo, sedentarismo e estresse mental também predispõe à síndrome metabólica (Jia; Sowers, 2021).

1.3.3 Obesidade

Fator de risco mais importante para hipertensão e diabetes, a obesidade é amplamente determinada pelos genes. Aproximadamente 50 a 90% da variação do peso é resultado de predisposição genética, de acordo com estudos com gêmeos (He *et al.*, 2009; Davy; Hall, 2004; Loos; Bouchard, 2003; Maes; Neale; Eaves, 1997).

1.3.4 Inflamação e estresse oxidativo

Marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR), estão aumentados em pacientes com diabetes, hipertensão e síndrome metabólica, e também predizem o desenvolvimento dessas doenças (Sesso *et al.*, 2003; Blake *et al.*, 2003; Blake; Ridker, 2001). O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha um papel muito importante na fisiopatologia vascular. A enzima conversora da angiotensina (ECA) é expressa no ombro das placas das artérias coronárias. A angiotensina II (Ang II) é em grande parte responsável por desencadear inflamação vascular e induzir estresse oxidativo (Savoia; Schiffrin, 2007). Estimula a NADH/NADPH oxidase e ativa a Rho/Rho quinase, a proteína quinase C (PKC) e a proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) (Yamakawa *et al.*, 2000; Ushio-Fukai *et al.*,

1998; Griendling *et al.*, 1994; Taubman *et al.*, 1989). A Ang II também regula negativamente fatores de transcrição pró-inflamatórios, como o fator nuclear- κ B (NF- κ B), resultando na geração e secreção de espécies reativas de oxigênio (ROS), citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), quimiocinas e moléculas de adesão (Schieffer *et al.*, 2000; Hernandez-Presa *et al.*, 1997). Essas ações levam à disfunção endotelial e lesão vascular. A cascata de regulação mediada pelo estresse oxidativo é o elo da patogênese do diabetes, hipertensão e outras doenças inflamatórias relacionadas (Jesmin *et al.*, 2010).

1.3.5 Resistência à insulina

A RI, uma condição na qual há defeito na ação da insulina, onde níveis normais de insulina não ativam o sinal para absorção de glicose, resulta em uma resposta prejudicada à insulina no músculo, fígado, tecido adiposo e cardiovascular (Deedwania, 2011; Jellinger, 2007). Ela surge devido a fatores genéticos, adquiridos e ambientais, incluindo obesidade (Stump; Clark; Sowers, 2005). O aumento da atividade do SRAA também pode causar RI através da estimulação dos receptores Ang II tipo 1, que desencadeiam aumento da produção de ROS em adipócitos, músculo esquelético e tecido cardiovascular de indivíduos obesos (Sharma; Engeli, 2006; Leiter; Lewanczuk, 2005). Acredita-se que os ácidos graxos livres (AGL) induzam RI e aumentem o nível de estresse oxidativo, resultando em disfunção endotelial e aterogênese (Boden; Laakso, 2004; Ceriello, 2000). A RI pode resultar de anormalidades em moléculas-chave das vias de sinalização da insulina, incluindo superexpressão de fosfatases e regulação negativa e/ou ativação de cascatas de proteínas quinases, levando a anormalidades na expressão e ação de várias citocinas, fatores de crescimento, peptídeos e produção excessiva de VLDL (Avramoglu; Basciano; Adeli, 2006; Fonseca *et al.*, 2004). A RI também pode resultar em fibrinólise prejudicada, que é caracterizada por hipercoagulabilidade e elevação do fibrinogênio e do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) (Grundy *et al.*, 2004; Meigs; Mittleman; Nathan, 2000). Logo, a RI é um estado pro-trombótico caracterizado por uma elevação de PAI-1 e fibrinogênio, levando ao aumento do risco de eventos cardiovasculares. A RI pode ser resultado de uma superprodução de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, fator de necrose tumoral (TNF) e PCR, e uma deficiência relativa de citocinas anti-inflamatórias, como adiponectina,

produzidas pelo tecido adiposo devido à obesidade (Eckel; Grundy; Zimmet, 2005). A maioria dos pacientes com DM2 têm RI e cerca de metade daqueles com hipertensão essencial têm RI (Reaven, 2011). Portanto, a RI é um importante elo entre diabetes e hipertensão.

1.3.6 Estresse mental e sistema nervoso simpático

O estresse mental crônico, resultante do estilo de vida moderno, como *stress* no trabalho, violência doméstica e catástrofes naturais, está frequentemente associado a distúrbios fisiológicos e psicológicos e pode levar indiretamente ao diabetes e à hipertensão (Esler *et al.*, 2008; Morimoto; Morikawa; Kimura, 2008; Pickering, 2001). No corpo humano, a estimulação do sistema nervoso simpático (SNS), causada pelo estresse crônico, eleva a frequência cardíaca e o débito cardíaco por minuto e também ativa o SRAA, que é outro importante mecanismo vasopressor (Soucek; Kára, 2001). O aumento da atividade do SNS também desempenha um papel no desenvolvimento do comprometimento do metabolismo da glicose e dos lipídios (Bachen *et al.*, 2002; Seematter *et al.*, 2000). Também existe uma ligação entre estresse mental e obesidade em pacientes com diabetes e obesidade. Uma alta prevalência de hipertensão em indivíduos obesos tem sido relacionada a fatores psicossociais, incluindo estresse crônico. O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal foi sugerido como um mecanismo chave que liga obesidade, hipertensão e estresse crônico (Björntorp; Rosmond, 2000).

1.3.7 Sedentarismo

No estudo finlandês de prevenção do diabetes (*The Finnish Diabetes Prevention Study* — DPS), os indivíduos com uma alteração na atividade física de lazer moderada à vigorosa no tercil mais alto tinham 49 a 65% menos probabilidade de desenvolver diabetes do que aqueles no tercil mais baixo (Laaksonen *et al.*, 2005). No estudo *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA), com mais de 15 anos de acompanhamento, houve uma redução significativa de 17% no risco de hipertensão incidente para cada incremento de 300 unidades de exercício na atividade física média (Parker *et al.*, 2007). Assim, a atividade física reduz o

risco de desenvolver diabetes e hipertensão. O mecanismo envolve mudanças no peso corporal e na tolerância à glicose, bem como outros fatores.

1.4 RASTREIO E DIAGNÓSTICO DA HIPERTENSÃO NO DIABETES

A PA deve ser medida em todas as consultas clínicas de rotina. Indivíduos com PA elevada (PAS 120-129 mmHg e PAD < 80 mmHg) devem ter a PA confirmada usando múltiplas leituras, incluindo aferições em um outro dia, para diagnosticar hipertensão. A hipertensão é definida com PAS de 130 mmHg ou PAD de 80 mmHg baseado numa média de duas ou mais aferições em duas ou mais ocasiões. Indivíduos com PA $\geq$ 180/100 mmHg e doença cardiovascular podem ser diagnosticados com hipertensão em uma única consulta (*American Diabetes Association*, 2024b). Fora do consultório, a hipertensão pode ser definida através da medida ambulatorial da pressão arterial (MAPA) ou da medida residencial da pressão arterial (MRPA), respeitando-se suas indicações e limitações (Barroso *et al.*, 2021).

1.5 TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO NO DIABETES

1.5.1 Metas de tratamento

As metas de PA devem ser individualizadas através de um processo de tomada de decisão partilhado que aborde o risco cardiovascular, potenciais efeitos adversos e preferências individuais. A meta de PA alvo durante o tratamento é <130/80 mmHg, se puder ser alcançada com segurança (*American Diabetes Association*, 2024b; Izar *et al.*, 2023).

1.5.1.1 Ensaios clínicos randomizados e metanálises

O ensaio clínico randomizado *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT) demonstrou que o tratamento para PAS alvo < 120 mmHg diminui as taxas de eventos cardiovasculares em 25% em indivíduos de alto risco cardiovascular (RCV), porém diabetes era critério de exclusão nesse estudo (Wright *et al.*, 2016). Já o estudo *Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients* (STEP) incluiu aproximadamente

20% de pessoas com diabetes e observou redução de eventos cardiovasculares em 26% com o tratamento da hipertensão para PAS alvo < 130 mmHg (Zhang *et al.*, 2021). Outro ensaio, o *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation* (ADVANCE), mostrou que o tratamento com perindopril/indapamida para PAS ~135 mmHg reduziu eventos macro e microvasculares em 9% (Patel *et al.*, 2007). Em direção oposta, o ensaio de pressão arterial do estudo *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD BP) não encontrou redução de eventos cardiovasculares com meta de PAS < 120 mmHg, contudo, em análise secundária, o risco de acidente vascular cerebral (AVC) foi reduzido em 41% no grupo de tratamento intensivo (Cushman *et al.*, 2010).

Várias metanálises que estratificaram ensaios clínicos pela PA média basal ou pela PA média do grupo intervenção (tratamento intensivo) identificaram redução de eventos cardiovasculares quando o tratamento anti-hipertensivo era realizado para PA média basal $\geq$ 140/90 mmHg. Nos ensaios com alvo de tratamento para PA mais baixa, o tratamento anti-hipertensivo reduziu o risco de AVC, retinopatia e albuminúria, mas os efeitos sobre desfechos cardiovasculares e insuficiência cardíaca não foram evidentes (Thomopoulos; Parati; Zanchetti, 2017; Whelton *et al.*, 2018; Brunstrom; Carlberg, 2016; Emdin *et al.*, 2015; Arguedas; Leiva; Wright, 2013; Bangalore *et al.*, 2011).

1.5.1.2 Individualização da meta de tratamento

Como os benefícios e riscos de metas intensivas de tratamento da PA são incertos e podem variar entre indivíduos, recomenda-se realizar uma abordagem centrada na prioridade individual do paciente e no julgamento do profissional (De Boer; Bakris; Cannon, 2018). Análises secundárias do ACCORD BP e do SPRINT sugeriram que fatores clínicos podem ajudar a determinar os pacientes com maior probabilidade de se beneficiarem e com menor probabilidade de serem prejudicados pelo controle intensivo da PA (Phillips *et al.*, 2018; Basu *et al.*, 2017). Pessoas com diabetes e alto risco cardiovascular, por exemplo, teriam maior probabilidade de se beneficiar do controle intensivo da PA, de acordo com extrapolação do SPRINT (Phillips *et al.*, 2018; *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*, 2014).

Os potenciais efeitos adversos da terapia anti-hipertensiva que incluem hipotensão, síncope, quedas, lesão renal aguda (LRA) e distúrbios eletrolíticos devem ser levados em consideração durante o tratamento. Os pacientes com idade avançada, doença renal crônica (DRC), polifarmácia e fragilidade apresentam maior risco de efeitos adversos quando submetidos à meta intensiva de tratamento da PA (*American Diabetes Association, 2024b*). No Brasil, a SBD definiu em consenso metas pressóricas e momento para iniciar o tratamento de acordo com perfil clínico dos indivíduos com diabetes (Tabela 4) (*Izar et al., 2023*).

Tabela 4 — Metas pressóricas e recomendação para início de tratamento da hipertensão arterial em pessoas com diabetes.

População	Meta de tratamento		Quando iniciar tratamento farmacológico		Observação
	PAS	PAD	PAS	PAD	
DM sem DAC	<130	<80	≥140	≥90	Iniciar monoterapia
			≥160	≥100	Iniciar terapia dupla
DM com DAC	<130	<80	≥140	≥90	Evitar reduzir PA para abaixo de 120/70
DM com albuminúria	<130	<80	≥130	≥80	IECA/BRA preferidos (Doses máximas toleradas)
DM HAS estágio III	<140	<90	Terapia dupla		Redução gradual da PA
DM em idoso > 80 anos saudável	130-139	70-79	≥140	≥90	Usar medidas de consultório
DM em idoso frágil	140-149	70-79	≥160	≥90	Atenção para NAC

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes (2023).

BRA, bloqueador do receptor da angiotensina II; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IECA, inibidor da enzima conversora da angiotensina; NAC, neuropatia autonômica cardiovascular; PA, pressão arterial; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica. As medidas estão expressas em mmHg.

1.5.2 Mudança do estilo de vida

A mudança no estilo de vida (MEV) consiste em perda de peso quando indicado (restrição calórica), padrão alimentar estilo *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) (aumento do consumo de frutas e vegetais, 8-10 porções por dia; consumo de laticínios com baixo teor de gordura), redução de ingestão de sódio ($< 2,3$ g/dia) e aumento de ingestão de potássio, moderação do consumo de álcool (não mais que 2 doses por dia para homens e 1 dose por dia para mulheres), cessação do tabagismo e aumento da atividade física (pelo menos 150 minutos de atividade aeróbica de intensidade moderada). Essa recomendação é fundamental para toda pessoa com PA $> 120/80$ mmHg, pois ela reduz a PA, aumenta a eficácia de alguns anti-hipertensivos, melhora parâmetros metabólicos e vasculares e tem poucos efeitos adversos (*American Diabetes Association*, 2024b).

1.5.3 Tratamento farmacológico

1.5.3.1 Número de anti-hipertensivos

Pacientes com PA confirmada no consultório $\geq 130/80$ mmHg, entre 130/80 e 150/90 mmHg, se qualificam para início e titulação de terapia farmacológica com apenas uma única droga para atingir meta recomendada de PA $< 130/80$ (*American Diabetes Association*, 2024b). Pacientes com PA confirmada no consultório $\geq 150/90$ mmHg devem, além da MEV, receber prescrição imediata de duas classes de anti-hipertensivos, isolados ou combinados em comprimido único, pois demonstrou reduzir eventos cardiovasculares em pessoas com diabetes (Webster *et al.*, 2018; Feldman *et al.*, 2009; Bangalore *et al.*, 2007; Bakris; Weir, 2003).

1.5.3.2 Classes de anti-hipertensivos

O tratamento da hipertensão deve incluir classes de medicamentos que comprovadamente reduzem eventos cardiovasculares em pessoas com diabetes. São eles: inibidores da ECA (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), diuréticos

tiazídicos ou bloqueadores do canal de cálcio dihidropiridínicos (Catalá-López *et al.*, 2016; Palmer *et al.*, 2015; Weber *et al.*, 2010; Barzilay *et al.*, 2004). Os IECA ou BRA são terapia de primeira linha para hipertensão em pessoas com diabetes e doença arterial coronariana (DAC) (Arnold *et al.*, 2020; Yusuf *et al.*, 2008a; HOPE Study Investigators, 2000). Um IECA ou BRA, na dose máxima tolerada para o tratamento da PA, também são tratamento de primeira linha para hipertensão em pacientes com diabetes e relação albumina/creatinina urinária ≥ 300 mg/g de creatinina, e são recomendados desde relação albumina/creatinina urinária de 30-299 mg/g de creatinina (American Diabetes Association, 2024b).

1.5.3.3 Múltiplas classes de anti-hipertensivos

A terapia com múltiplas classes de medicamentos é geralmente necessária para atingir as metas de PA, principalmente na doença renal do diabetes. A inércia terapêutica na titulação ou adição de drogas para alcance das metas de PA deve ser evitada (American Diabetes Association, 2024b; Izar *et al.*, 2023). No entanto, não devem ser utilizadas combinações de IECA e BRA ou combinações de IECA ou BRA (incluindo BRA/inibidores da neprilisina) com inibidores diretos da renina, sendo contraindicado em virtude da ausência de evidências em reduzir eventos cardiovasculares e do aumento de efeitos adversos, como hipercalemia, síncope e LRA (Fried *et al.*, 2013; Makani *et al.*, 2013; Yusuf *et al.*, 2008b).

Para adultos tratados com IECA, BRA, antagonista do receptor mineralocorticoide (ARM) ou diurético, creatinina sérica/taxa estimada de filtração glomerular e níveis séricos de potássio deverão ser monitorados dentro de 7-14 dias após o início da terapia e, após, pelo menos anualmente, a fim de mitigar risco de eventos cardiovasculares e morte induzidos por LRA e distúrbios do potássio (American Diabetes Association, 2024b).

1.5.4 Hipertensão resistente

Hipertensão resistente é definida como PA $\geq 140/90$ mmHg em pacientes tratados com três classes de anti-hipertensivos, incluindo um diurético, devendo ser excluídas outras condições, como omissão de doses de medicamentos, hipertensão do avental branco e hipertensão secundária (American Diabetes Association, 2024b). Indivíduos com hipertensão

resistente deverão ser considerados para tratamento com ARM (espironolactona ou eplerenona). Os ARMs reduzem a albuminúria em pessoas com diabetes (Bakris *et al.*, 2015; Mehdi *et al.*, 2009; Sato *et al.*, 2003).

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Criar um protocolo clínico que oriente o diagnóstico e o tratamento da HA em pessoas vivendo com diabetes atendidas nas atenções primária e secundária à saúde.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Realizar revisão integrativa da literatura sobre diagnóstico e tratamento da HA no diabetes;
- b) Utilizar instrumento validado para coletar dados de publicações de saúde baseadas em qualidade das evidências;
- c) Elaborar textos, figuras, tabelas, quadros e fluxogramas que garantam segurança na tomada de decisão clínica nos cenários das atenções primária e secundária em saúde.

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

Revisão integrativa da literatura. Este tipo de estudo é um método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática clínica.

Diante da necessidade de assegurar uma prática assistencial embasada em evidências científicas, a revisão integrativa tem sido apontada como uma ferramenta ímpar no campo da saúde, pois sintetiza as pesquisas disponíveis sobre determinada temática e direciona a prática fundamentando-se em conhecimento científico (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

3.2 PROTOCOLO E REGISTO

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto sob o CAAE de número 39536920.5.0000.0017 (Anexo A), e posteriormente submetido ao edital CNPq/MS/SAPS/DEPROS nº 27/2020 - “PESQUISA EM DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS” (Anexo B), sendo aprovado por mérito sob o título “Criação e Validação de Protocolos de Intervenções Associadas para Controle do Diabetes Mellitus na Atenção Primária à Saúde”. O referido projeto propôs elaborar e implementar vários protocolos para propiciar o melhor controle do diabetes mellitus e de suas complicações, cada um deles abrangendo um tema específico. Como parte desse projeto, o presente trabalho é responsável pela criação de protocolo que orienta o diagnóstico e o tratamento da HA no diabetes.

3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Publicações de saúde baseadas em qualidade das evidências, as quais foram selecionadas a partir de instrumento elaborado para coleta de dados da revisão integrativa da literatura (Anexo C).

3.4 FONTE DE INFORMAÇÃO

Artigos disponíveis na base de dados da PUBMED publicados nos últimos 20 anos (2004-2024).

3.5 BUSCA E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os termos “diabetes” e “*hypertension*” foram digitados no campo “*all fields*” unidos pelo operador booleano “*and*”. Foi aplicado filtro quanto a tipos de estudo, sendo selecionados “*clinical trial*”, “*meta-analysis*”, “*randomized controlled trial*”, “*review*” e “*systematic review*”; data de publicação, últimos “*20 years*”; idioma dos artigos, “*english*”, “*spanish*” e “*portuguese*”. Esta seleção resultou em 20.034 artigos.

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos estudos repetidos, relatos de casos, cartas ao editor, comentários e estudos não disponíveis em inglês, português ou espanhol.

3.7 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Cinco pesquisadores foram responsáveis pela leitura dos títulos e/ou resumo dos artigos encontrados a fim de selecionar aqueles com melhor qualidade das evidências e propícios à confecção do referido protocolo.

Esta seleção classificou os artigos de acordo com os seguintes níveis de evidência (Apêndice B):

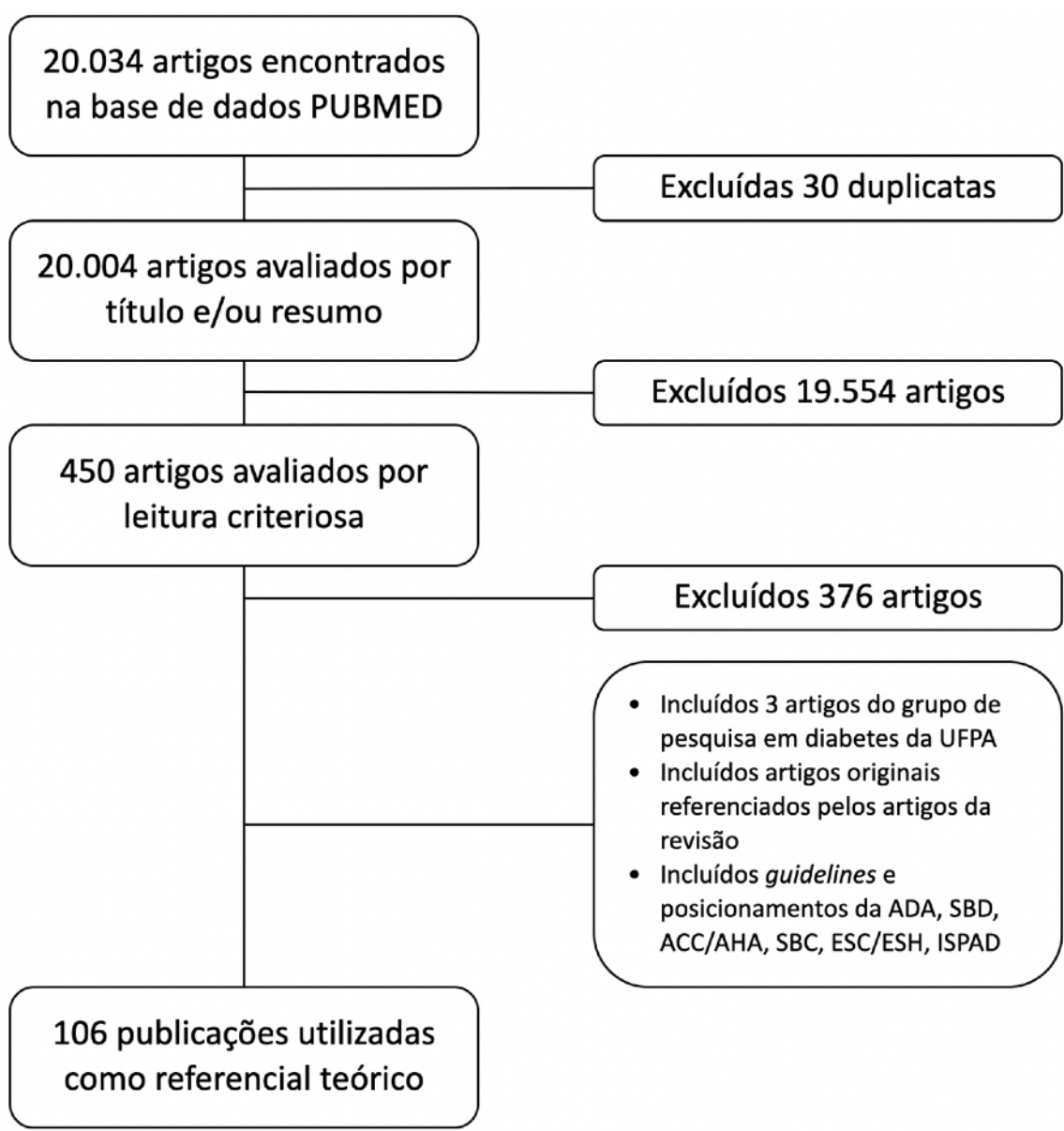
- Nível 1: metanálises de múltiplos estudos clínicos randomizados e controlados, revisões sistemáticas de estudos clínicos randomizados e controlados;
- Nível 2: estudos clínicos randomizados e controlados;
- Nível 3: todos os demais estudos clínicos não randomizados e/ou controlados, como estudos de coorte, estudos caso-controle, estudos transversais, estudos descritivos ou com abordagem qualitativa.

Também foram incluídos artigos originais referenciados pelos artigos da revisão integrativa, bem como diretrizes nacionais e internacionais e trabalhos publicados pelo grupo de pesquisa clínica em diabetes da Universidade Federal do Pará (UFPA). No final, 106 artigos foram selecionados como referencial teórico para a elaboração do protocolo (Figura 1).

3.8 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Foram expressos na forma de textos, figuras, quadros e fluxogramas compondo um protocolo clínico de diagnóstico e tratamento da HA no diabetes voltado para as atenções primária e secundária (Apêndice A). Os textos do protocolo foram concebidos com linguagem objetiva e de fácil compreensão. Os elementos gráficos do protocolo foram construídos com auxílio do *software Microsoft Power Point 365*[®]. Os quadros e as figuras foram criados com uma interface de cores vermelha e salmão. Os fluxogramas foram elaborados com balões de conteúdo conectados por setas e ordenados de modo sequencial.

Figura 1 – Fluxograma da revisão integrativa de literatura para elaboração do protocolo de diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial no diabetes mellitus.



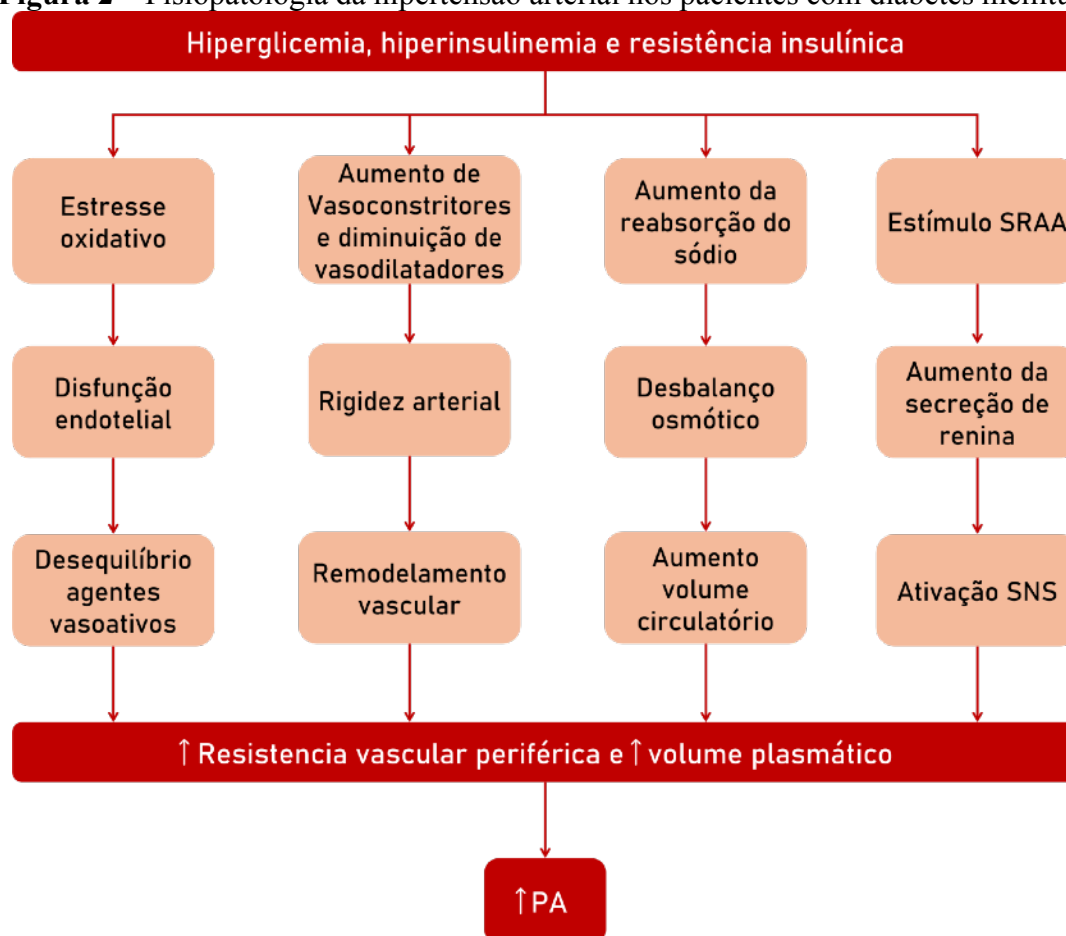
Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

ACC: *American College of Cardiology*; AHA: *American Heart Association*; ADA: *American Diabetes Association*; ESC: *European Society of Cardiology*; ESH: *European Society of Hypertension*; ISPAD: *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes; UFPA: Universidade Federal do Pará.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seção “**INTRODUÇÃO**” do protocolo apresenta uma visão inicial sobre os conceitos centrais que envolvem o nosso trabalho, consistindo em um texto explicativo com o intuito de informar a importância do diagnóstico e do controle pressórico na prevenção de complicações micro e macrovasculares nos pacientes com DM. Para sua construção foram utilizadas 15 referências sobre o tema, incluindo as diretrizes mais recentes das sociedades brasileira e americana de diabetes e hipertensão.

Na seção “**FISIOPATOLOGIA**” há um breve enfoque devido o objetivo prático do protocolo. Nela são apresentados os principais mecanismos que promovem elevação pressórica nos pacientes com diabetes. A Figura 2, de fonte autoral, sumariza os eventos que possivelmente são causadores de HA em pacientes com DM. Além disso, o texto discorre brevemente sobre causas secundárias de HA. Nesta seção foram utilizadas 11 referências.

Figura 2 – Fisiopatologia da hipertensão arterial nos pacientes com diabetes mellitus.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

PA: pressão arterial; SNS: sistema nervoso simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

A seguir, com o intuito de facilitar a prática clínica, discorreremos sobre a avaliação inicial do paciente com diabetes e HA. A seção **“AVALIAÇÃO INICIAL”** aborda os primeiros passos para investigação desses pacientes, com sub-tópicos que discorrem sobre anamnese, exame físico, exames complementares voltados para o paciente com diabetes e enfoque adicional no rastreio de causas secundárias de hipertensão, além do sub-tópico de classificação da hipertensão, tanto em função dos valores pressóricos quanto em função dos fenótipos de HA, ambos necessários para tomada de decisão acerca do manejo do paciente. Esta seção foi baseada em 13 referências e possui 7 quadros explicativos (Quadros 1-7) para tornar a compreensão mais acessível.

Quadro 1 – Fatores de risco para desenvolvimento e progressão da hipertensão em pacientes com diabetes mellitus.

Desenvolvimento	Progressão
História familiar de DCV	Duração do diabetes
Idade > 60 anos	Obesidade/Sobrepeso
Obesidade/Sobrepeso	Dislipidemia
Ingestão elevada de sódio	Tabagismo
Sedentarismo	HF de doença coronariana precoce
Ingestão de álcool	DRC
Baixa condição socioeconômica	Albuminúria
Dislipidemia	
Intolerância à glicose ou Diabetes Mellitus	
Síndrome metabólica	
Doença arterial periférica	

Fonte: Adaptado de Sociedade Brasileira de Cardiologia (2021) e *American Diabetes Association* (2022).
DCV: doença cardiovascular; DRC: doença renal crônica; HF: história familiar.

Quadro 2 – Possíveis achados no exame físico do paciente com hipertensão.

Exame Físico e Achados	
Geral	Aferição da pressão arterial Peso, altura, IMC, circunferência abdominal
Sinais de lesão de órgãos-alvo	SNC: déficits motores ou sensoriais Cervical: palpação e ausculta de artérias carótidas, estase jugular e palpação de tireoide Retina: lesões à fundoscopia, estreitamento arteriolar, cruzamentos arteriovenosos patológicos, hemorragias, exsudatos e papiledema Artérias: ausência de pulsos, assimetrias ou reduções, lesões cutâneas, sopros Coração: desvio do ictus, presença de B3 ou B4, sopros, arritmias, edema periférico, crepitações pulmonares Extremidades: edema, pulsos em membros superiores e inferiores
Sinais que sugerem causas secundárias	Obesidade central, facies de lua cheia, gordura supraclavicular, estrias violáceas > 1cm, hirsutismo (síndrome de Cushing) Palpação abdominal: rins aumentados (rim policístico) Sopros abdominais ou torácicos (renovascular, coartação de aorta, doença da aorta ou ramos) Pulsos femorais diminuídos (coartação de aorta, doença da aorta ou ramos) Diferença da PA nos braços (coartação de aorta e estenose de subclávia) Tremor fino, pele úmida e quente, bócio, mixedema pré-tibial (hipertireoidismo) Pele fria, edema palpebral, bócio, reflexo de aquileu retardado (hipotireoidismo) Sinal de Trousseau, sinal de Chvostek, arritmias (hiperaldosteronismo primário) Deformações ósseas (hiperparatireodismo primário)

Fonte: Adaptado de Barroso *et al.* (2021) e Whelton *et al.* (2017).

IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial; SNC: sistema nervoso central.

Quadro 3 – Exames complementares adicionais na avaliação do paciente com hipertensão.

Exames	Indicações
Radiografia de tórax	Suspeita clínica de acometimento cardíaco e/ou pulmonar Suspeita de acometimento de aorta na ausência de ecocardiograma
Ecocardiograma	Suspeita eletrocardiográfica de hipertrofia do ventrículo esquerdo Suspeita clínica de insuficiência cardíaca
Albuminúria	Útil em hipertensos com diabetes, síndrome metabólica ou com dois ou mais fatores de risco para prevenção de eventos cardiovasculares fatais e não fatais e classificação da doença renal crônica
Ultrassonografia de carótidas	Indicado na presença de sopro carotídeo, sinais de doença cerebrovascular ou presença de doença aterosclerótica em outros territórios Valores de Espessura Íntima/Média (EIM) > 0,9 mm têm sido considerados como anormais, assim como o encontro de placas ateroscleróticas
Ultrassonografia renal com Doppler	Indicado em pacientes com massas abdominais ou sopro abdominal
Teste ergométrico	Suspeita de doença coronária estável, DM ou antecedente familiar para doença coronária em pacientes com HAS controlada
Medida da velocidade da onda de pulso (VOP)	Indicada em hipertensos de baixo e médio risco para avaliar rigidez arterial VOP com valores > 10m/s são considerados anormais na população em geral, porém existem valores de referência ajustados para idade e sexo
RM do cérebro	Indicada para pacientes com distúrbios cognitivos e demência para detectar infartos silenciosos e micro-hemorragias

Fonte: Adaptado de Barroso *et al.* (2021).

DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; RM: ressonância magnética.

Quadro 4 – Sinais que sugerem hipertensão secundária.

Sinais sugestivos de HAS secundária
HAS de difícil controle Piora rápida da PA em paciente previamente bem controlado Piora da função renal após início do tratamento do IECA Diagnóstico antes dos 30 anos em pacientes de baixo risco Início antes da puberdade HAS maligna ou acelerada HAS associada a hipocalcemia ou alcalose metabólica Assimetria ou ausência de pulsos em MMII

Fonte: Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes (2022).

HAS: hipertensão arterial sistêmica; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; MMII: membros inferiores; PA: pressão arterial.

Quadro 5 – Rastreio de causas secundárias de hipertensão.

Causa	Sinais e sintomas	Exames de rastreio
Doença renal crônica	Hematúria, noctúria, poliúria, albuminúria, creatinina elevada, TFG < 60mL/min	Creatinina sérica Relação albumina/creatinina urinária Exame de urina rotina Ultrassonografia renal
Hipertensão Renovascular	Hipertensão grave, recente ou de início súbito, redução persistente e progressiva na TFG, insuficiência cardíaca congestiva	Ecodoppler ou angiorressonância de artérias renais
Coarctação de Aorta	Hipertensão resistente, cefaleia, dissecção de aorta, pressão arterial > nos membros superiores do que nos inferiores, ausência ou diminuição de pulsos femorais, sopro sistólico	Ecocardiograma Radiografia de tórax se ecocardiograma não estiver disponível
Apneia Obstrutiva do Sono	Hipertensão sustentada, roncos e sufocamento, sono irregular, sonolência diurna excessiva	Questionário de Berlim Oximetria noturna Polissonografia
Hiperaldosteronismo Primário	HAS associada à hipocalemia, espontânea ou induzida por diuréticos; resistente ao tratamento; em pacientes com incidentaloma adrenal, apneia do sono, fibrilação atrial ou história familiar de HAS com início precoce Presença de parestesias, poliúria, fraqueza	Potássio sérico, relação aldosterona/renina
Feocromocitoma	Hipertensão sustentada ou paroxística, cefaleia, palpitações, sudorese, cefaleia, tremores	Metanefrinas urinárias em 24 horas Catecolaminas plasmáticas
Hipotireoidismo	Pele seca, queda de cabelo, intolerância ao frio, constipação, rouquidão, ganho de peso, sonolência	TSH, T4L
Hipertireoidismo	Pele quente e úmida, intolerância ao calor, agitação, tremores, insônia, perda de peso, diarreia	TSH, T4L
Hiperparatireoidismo primário	Osteopenia, osteoporose, dor óssea e articular, nefrolitíase, calcificações valvares e vasculares, constipação, fraqueza, fadiga, miopatia proximal	Cálcio sérico Fosfato sérico PTH
Síndrome de Cushing	Rápido ganho de peso com distribuição central, fragilidade cutânea, estrias violáceas, fraqueza e atrofia da musculatura proximal, dislipidemia, hiperglicemia	Cortisol livre urinário (2 dosagens) Cortisol salivar noturno entre 23 horas e meia-noite Teste de supressão com dexametasona de 1 mg

Fonte: Adaptado de Whelton *et al.* (2017).

HAS: hipertensão arterial sistêmica; PTH: paratormônio; TFG: taxa de filtração glomerular; TSH: hormônio estimulante da tireóide; T4L: tetraiodotironina livre.

Quadro 6 – Classificação da pressão arterial de acordo com os níveis pressóricos pelas sociedades brasileira (SBC) e americana (AHA/ACC) de Cardiologia.

Classificação	SBC (2020)			Classificação	AHA/ACC (2017)		
	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)		PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA ótima	< 120	e	< 80	Normal	< 120	e	< 80
PA normal	120-129	e/ou	80-84	Elevada	120-129	e	< 80
Pré-hipertensão	130-139	e/ou	85-89	HA estágio 1	130-139	ou	80-89
HA estágio 1	140-159	e/ou	90-99	HA estágio 2	≥ 140	ou	≥ 90
HA estágio 2	160-179	e/ou	100-109				
HA estágio 3	≥ 180	e/ou	≥ 110				

Fonte: Barroso *et al.* (2021) e Whelton *et al.* (2017).

AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology; HA: hipertensão arterial; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Quadro 7 – Classificação da hipertensão de acordo com o fenótipo.

Classificação	Em tratamento?	MRPA e/ou MAPA	PA no consultório
Hipertensão do avental branco	Não	Normal	Anormal
Hipertensão mascarada		Anormal	Normal
Hipertensão sustentada	Sim	Anormal	Anormal

Fonte: Adaptado de Barroso *et al.* (2021).

MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; MRPA: monitorização residencial da pressão arterial; PA: pressão arterial.

Em seguida há a seção “**AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR**” que mostra como realizar a estratificação de RCV nos pacientes com diabetes. Essa seção é baseada nas recomendações da SBD (2022) que divide os pacientes adultos com DM1 e DM2 em 4 categorias: risco baixo, risco intermediário, risco alto e risco muito alto (Quadros 8 e 9). A ADA (2024) recomenda que a avaliação do RCV seja realizada a partir da calculadora de risco para doença aterosclerótica cardiovascular (do inglês *Atherosclerotic cardiovascular disease risk calculator*; disponível online em: tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus) que estima o risco de um evento cardiovascular em 10 anos. Já na diretriz da SBC (2021) o fato

de o paciente possuir DM caracteriza-o como alto RCV independente do nível pressórico.

Quadro 8 – Estratificadores de risco cardiovascular no paciente com diabetes mellitus.

Estratificadores	
Alto Risco (EAR)	Muito Alto Risco (EMAR)
Tradicionais: • DM2 > 10 anos • HF de doença arterial coronária prematura • Síndrome metabólica definida pelo IDF • HAS • Tabagismo ativo (último episódio há menos de 1 ano) • NAC incipiente • Retinopatia diabética não proliferativa leve	Prevenção primária • > 3 EAR • DM1 > 20 anos diagnosticado após os 18 anos • Estenose > 50% em qualquer território vascular • Doença renal estratificada como muito alto risco de acordo com a KDIGO (2022) • Hipercolesterolemia grave • NAC instalada • Retinopatia diabética não proliferativa moderada-severa ou severa, proliferativa ou evidência de progressão
Doença renal estratificada como risco alto de acordo com a KDIGO (2022) Doença aterosclerótica subclínica • Escore de cálcio coronário > 10 U Agatston • Placa carótida (EIM > 1,5 mm) • Angiotomografia coronária com placa aterosclerótica • Aneurisma da aorta abdominal	Prevenção secundária • Síndrome coronariana aguda: IAM ou angina instável • Infarto agudo do miocárdio antigo ou angina estável • AVC aterotrombótico ou AIT • Revascularização coronariana, carotídea, renal ou periférica • Insuficiência vascular periférica ou amputação de membros

Fonte: Adaptado de Bertoluci *et al.* (2017).

AIT: ataque isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; DM2: diabetes melitus tipo 2; EAR: estratificador de alto risco; EIM: espessura íntima/média; EMAR: estratificador de muito alto risco; HAS: hipertensão arterial sistêmica; HF: história familiar; IAM: infarto agudo do miocárdio; IDF: *International Diabetes Federation*; KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; NAC: neuropatia autonômica cardiovascular; U: unidade.

Quadro 9 – Categorias de risco cardiovascular no paciente com diabetes mellitus.

Categorias de risco	Taxa de eventos CV ao ano	Idade		Condição
		DM1	DM2	
Baixo	< 1 %	Usar calculadora <i>Steno</i> * se DM1 < 20 anos de duração	Homens < 38 anos Mulheres < 46 anos	Sem EAR ou EMAR
Intermediário	1-2%		Homens 38-49 anos Mulheres 46-56 anos	
Alto	2-3%		Homem > 50 anos Mulheres > 56 anos	
		Qualquer idade		Apresentam até 2 EAR
Muito alto	> 3%	Qualquer idade		Pelo menos 1 EMAR Ou > 3 EAR

Fonte: Adaptado de Izar *et al.* (2022).

CV: cardiovascular; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EAR: estratificador de alto risco; EMAR: estratificador de muito alto risco. *<https://steno.shinyapps.io/T1RiskEngine/>.

Em “**DIAGNÓSTICO**” apresenta-se detalhadamente os recursos utilizados para aferição da pressão arterial, seja no consultório ou fora dele por meio da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) ou da monitorização residencial da pressão arterial (MRPA), sendo utilizado vinte referências. Visando o melhor aproveitamento deste protocolo por diversos profissionais, foram construídos quadros com as recomendações de como realizar as aferições e com as indicações sobre quando é necessário utilizar medidas fora do consultório (Quadros 10-14). Finalmente, esta seção apresenta quadros com os valores pressóricos necessários para o diagnóstico da hipertensão (Quadro 15).

Quadro 10 – Recomendações para aferição da pressão arterial.

Preparo do paciente	• Manter o paciente em repouso por pelo menos 5 minutos em ambiente silencioso e confortável • As palmas das mãos devem estar voltadas para cima, as costas devem estar apoiadas na cadeira, as pernas descruzadas e os pés apoiados no chão • Explicar o procedimento ao paciente, esclarecendo possíveis dúvidas • Orientá-lo a não conversar durante a aferição • Remover roupas que estejam cobrindo o local da aferição
Perguntas ao paciente antes da aferição	Garantir que o paciente: • Não está com a bexiga cheia • Não praticou exercícios físicos há, pelo menos, 60 minutos • Não ingeriu bebidas alcoólicas, café ou alimentos • Não fumou nos 30 minutos anteriores
Manguito	• Determinar circunferência do braço no ponto médio entre o acrômio e o olécrano • Selecionar o manguito de tamanho adequado ao braço do paciente • Posicioná-lo na altura do coração
Medidas	• Avaliar a PA nos dois braços na primeira consulta, utilizar o braço com maior valor da PA em visitas subsequentes • Realizar 3 medidas da PA com intervalo de 1 a 2 minutos entre elas • Caso as primeiras medidas difiram em > 10 mmHg, realizar medidas adicionais • Registrar no prontuário a média entre as duas últimas leituras da PA e o braço em que foi realizado
Frequência Cardíaca	• Medir frequência cardíaca de preferência através da palpação do pulso para excluir arritmias
Pressão Ortostática	• Medir PA em decúbito dorsal, após repouso por 5 minutos • Posteriormente medir a PA 1 a 3 minutos após a pessoa ficar em pé • Realizar rastreio de hipotensão ortostática na primeira consulta e nas posteriores em caso de idosos, disautônomicos e em uso de anti-hipertensivo

Fonte: Adaptado de Barroso *et al.* (2021).

PA: pressão arterial.

Quadro 11 – Tamanho do manguito de acordo com a circunferência do braço do paciente.

Circunferência do braço	Denominação do manguito	Largura do manguito
22-26 cm	adulto pequeno	10 cm
27-34 cm	adulto	13 cm
35-44 cm	adulto grande	16 cm
45-52 cm	coxa	20 cm

Fonte: Adaptado de BARROSO *et al.* (2021).

Quadro 12 – Correção da pressão arterial aferida de acordo com a circunferência do braço do paciente.

Circunferência (cm)	Fator de correção (mmHg)	
	PAS	PAD
26	5	3
28	3	2
30	0	0
32	-2	-1
34	-6	-4
36	-6	-4
38	-8	-6
40	-10	-7
42	-12	-9
44	-14	-10
46	-16	-11
48	-18	-13

Fonte: Adaptado de Malachias *et al.* (2016).

PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

Quadro 13 – Indicações para realização de MAPA e MRPA.

Indicações clínicas para MAPA ou MRPA	Indicações específicas para MAPA
Suspeita de hipertensão do avental branco - HAS estágio 1 no consultório - PA alta no consultório em indivíduos assintomáticos sem LOA e com baixo RCV total Suspeita de hipertensão mascarada - Pré-hipertensão no consultório - PA normal no consultório em pacientes com LOA ou com alto RCV Avaliação do controle da HA Resposta exacerbada da PA ao exercício Confirmação de hipertensão resistente Grande variabilidade no consultório Identificação do EAB em hipertensos	Discordância importante entre PA no consultório e em casa Avaliação do descenso durante o sono à suspeita de HA ou falta de queda da PA durante o sono (habitual em pessoas com apneia do sono, DRC ou diabetes) Avaliação da variabilidade da PA Avaliar hipotensão postural, pós-prandial, na sesta ou induzida por fármacos

Fonte: Adaptado de Barroso *et al.* (2021).

EAB: efeito do jaleco branco; DRC: doença renal crônica; HA: hipertensão arterial; LOA: lesão de órgão-alvo; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; MRPA: monitorização residencial da pressão arterial; PA: pressão arterial; RCV: risco cardiovascular.

Quadro 14 – Recomendações para adequada realização de MRPA.

	Recomendações
Horário das medidas	- Pela manhã - Ao entardecer/anoitecer
Número de medidas	3 medidas pela manhã 3 medidas ao entardecer/anoitecer - Realizar intervalo de 1 minutos entre as medidas
Exclusão de medidas	Devem ser excluídas medidas discrepantes, como PAD > 140 mmHg e < 40 mmHg, PAS < 70 mmHg e > 250 mmHg, assim como pressão de pulso < 20 mmHg ou > 100 mmHg, contanto que não exista razão clínica para mantê-las
Período de verificação	No mínimo 5 dias
Primeiros dias	- No primeiro dia deve-se ter as medidas do consultório e as medidas realizadas no período da noite em domicílio - As medidas do primeiro dia devem ser excluídas

Fonte: Adaptado de 4ª Diretriz de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (2018).

PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

Quadro 15 – Diagnóstico de hipertensão arterial de acordo com PA de consultório, MAPA e MRPA.

Avaliação	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA no consultório	≥ 140 e/ou	e/ou	≥ 90
MAPA 24 horas	≥ 130 e/ou	e/ou	≥ 80
Vigília	≥ 135 e/ou	e/ou	≥ 85
Sono	≥ 120 e/ou	e/ou	≥ 70
MRPA	≥ 130 e/ou	e/ou	≥ 80

Fonte: Adaptado de Barroso *et al.* (2021).
MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; MRPA: monitorização residencial da pressão arterial; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

Na seção “**ALVOS TERAPÊUTICOS**” são apresentadas as metas terapêuticas recomendadas de acordo com cada sociedade (Quadro 16), além de serem discutidos os principais estudos clínicos randomizados e metanálises que apresentaram resultados sobre a comparação entre controle intensivo e controle padrão da pressão arterial. Também são expostas as recomendações da SBD (2022) sobre a meta pressórica de acordo com as características clínicas do paciente, como na presença de complicações micro ou macrovasculares do diabetes (Quadro 17).

Quadro 16 – Metas pressóricas de tratamento da hipertensão arterial de acordo com as diferentes sociedades.

Sociedade	Alvo
Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022	< 140/90 mmHg (<130/80 mmHg se bem tolerado)
<i>American Diabetes Association, 2024</i>	< 130/80 mmHg
Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020	<130/80 mmHg
<i>American Heart Association/American College of Cardiology, 2017</i>	<130/80 mmHg
<i>European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension, 2018</i>	<130/80 mmHg

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Quadro 17 – Metas pressóricas de tratamento da hipertensão arterial em pessoas com diabetes mellitus de acordo com o perfil clínico.

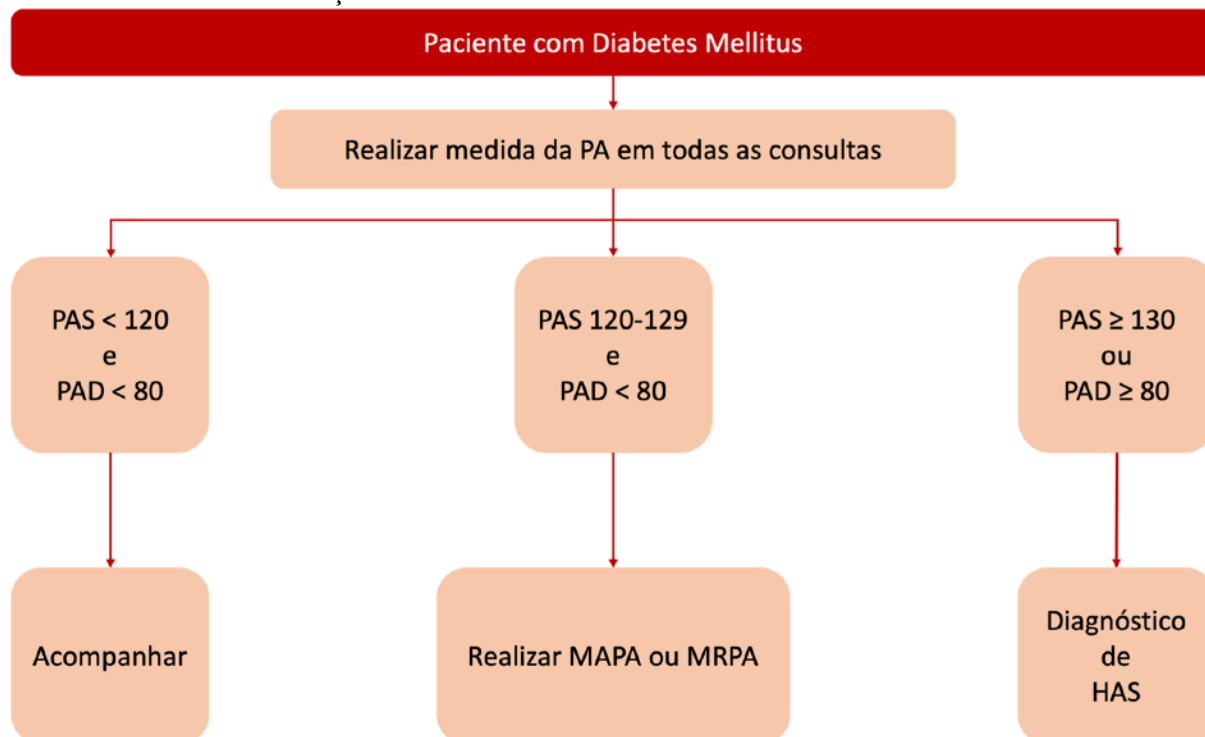
Perfil clínico	Recomendações
Pacientes com DM sem doença coronariana clínica	Deve ser considerado alvo de PA < 130/80 mmHg Garantir que não PAD não fique abaixo de 70 mmHg
Pacientes com DM com doença coronariana clínica	Manter < 130/80 mmHg Evitar < 120/70 mmHg
Idosos (>80 anos)	Considerar condição global e PA de consultório para meta de PA Manter PAS entre 130-139 mmHg Manter PAD entre 70-79 mmHg
Idosos frágeis	Manter PAS entre 140-149 mmHg Manter PAD entre 70-79 mmHg Visa redução de mortalidade, AVE, IC e efeitos adversos
Pacientes com DM e NAC	Metas individualizadas para evitar hipotensão postural
Pacientes com DM e estágio 3 de HAS	Meta inicial de PA < 140/90 mmHg
Pacientes com DM e albuminúria	Meta de PA <130/80 mmHg para atenuar progressão da lesão renal

Fonte: Izar *et al.* (2022).

DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: insuficiência cardíaca; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

O **FLUXOGRAMA 1** tem como objetivo auxiliar o rastreio e o diagnóstico de hipertensão em pacientes com DM na Atenção Primária. De acordo com o resultado da aferição da PA dentro do consultório o profissional de saúde poderá realizar o diagnóstico da HA com o auxílio ou não de exames complementares (Figura 3). Este fluxograma está baseado nas recomendações da ADA (2024).

Figura 3 – Fluxograma 1: Rastreio e diagnóstico da hipertensão arterial em pessoas com diabetes mellitus na Atenção Primária.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; MRPA: monitorização residencial da pressão arterial; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; HAS: hipertensão arterial sistêmica. PAS e PAD são expressas em mmHg.

A última seção, “**TRATAMENTO**”, inicia com texto sucinto sobre mudança do estilo de vida e apresenta recomendações para implementá-la (Quadro 18). A seguir, são apresentadas todas as classes anti-hipertensivas em textos que sintetizam mecanismo de ação, vantagens, desvantagens e efeitos colaterais de cada uma delas. Como a intenção do protocolo é tornar-se um guia prático, foram produzidos quadros contendo apresentações comerciais, doses, ajustes e características de cada uma das medicações que compõem essas classes (Quadros 19-27).

Quadro 18 – Recomendações de mudança do estilo de vida.

Intervenção	Recomendação
Peso	Alcançar IMC adequado
Dieta	8-10 porções de frutas e vegetais por dia 2-3 porções de produtos com baixo teor de gordura
Ingestão de sódio	< 2.300 mg ou redução de 1g/dia
Ingestão de potássio	3,5 a 5g/dia, consumidas preferencialmente em dietas ricas em potássio*
Atividade física	> 150 minutos de exercício aeróbico ou de resistência dinâmica por semana 3 sessões de exercício de resistência isométrica de 8-10 vezes por semana
Ingestão de álcool	≤ 30g de álcool/dia para homens ≤ 15g de álcool/dia para mulheres

Fonte: *American Diabetes Association* (2024) e Barroso *et al.* (2021).

IMC: índice de massa corporal. *Contraindicado em pacientes com doença renal crônica ou em uso de drogas poupadoras de potássio.

Quadro 19 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA).

APRESENTAÇÃO COMERCIAL	DOSE USUAL / FREQUÊNCIA	AJUSTES
Captopril (12,5mg, 25mg e 50mg)	25-150 mg / 2-3x	HAS: 150mg/dia DRD ou DRC: 75-100mg/dia
Enalapril (5mg, 10mg e 20mg)	5-40 mg / 1-2x	TFG > 30: 5-10mg/dia TFG > 10: 2,5-5mg/dia TFG < 10: 2,5mg/dia nos dias de diálise; em dias sem diálise ajustar dose conforme PA
Benazepril (5 e 10 mg)	10-40 mg / 1-2x	Ajustar dose em intervalos de 1-2 semanas TFG < 30: iniciar com 5mg/dia até 10mg/dia
Lisinopril (5mg, 10mg e 20mg)	10-40 mg / 1x	TFG < 10: 2,5mg/dia TFG 10-30: 2,5-5mg/dia TFG 31-80: 5-10mg/dia
Fosinopril (10mg e 20mg)	10-40 mg / 1x	Sem ajuste renal
Ramipril (2,5mg, 5mg e 10mg)	2,5-20 mg / 1-2x	Aumentos de 2,5mg em 2-3 semanas Insuficiência hepática: 2,5mg/dia TFG 20-50: 1,25mg-5mg/d
Perindopril (Coversyl® 4mg e 8 mg)	2,5-10 mg / 1x	TFG > 60: 4mg/dia TFG > 30: 2mg/dia TFG > 15: 2mg/dia em dias alternados TFG < 15: 2mg após diálise
Perindopril arginina (Acertil® 5mg e 10mg)	2,5-10 mg / 1x	TFG ≥ 60: 5mg/dia TFG > 30: 2,5mg/dia TFG < 15: 2,5mg/dia no dia da diálise
Perindopril erbumina (Pericor® 4 mg)	2,5-10 mg / 1x	TFG ≥ 60: 4mg/dia TFG > 30: 2mg/dia TFG > 15: 2mg em dias alternados TFG < 15: 2mg no dia da diálise
CARACTERÍSTICAS DOS IECA		
Vantagens	Possuem efeitos cardioprotetor e renoprotetor e podem ser usados na doença renal crônica. Captopril e enalapril estão disponíveis gratuitamente pelo SUS.	
Desvantagens	Risco de hiperpotassemia em pacientes com insuficiência renal ou que estejam recebendo suplementação de potássio.	
Indicações	São indicados também para insuficiência cardíaca, doença renal do diabetes e infarto agudo do miocárdio.	
Contraindicações	Seu uso deve ser evitado por mulheres em idade fértil, gestantes, pacientes com edema angioneurótico prévio ou hipercalemia e em pacientes com estenose bilateral da artéria renal. O Perindopril não deve ser prescrito em caso de galactosemia, síndrome de má absorção de glicose e galactose.	

Fonte: Barroso *et al.* (2021) e bulas dos remédios.

HAS: hipertensão arterial sistêmica; PA: pressão arterial; SUS: Sistema Único de Saúde; TFG: taxa de filtração glomerular.

Quadro 20 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA).

APRESENTAÇÃO COMERCIAL	DOSE USUAL / FREQUÊNCIA	AJUSTES
Losartana (25mg, 50mg e 100mg)	50-100 mg / 1-2x	Sem ajuste renal
Valsartana (40mg, 80mg, 160mg e 320mg)	80-320 mg / 1x	Insuficiência hepática: apenas 30mg 12/12h se benefício superior ao risco
Irbesartana (150mg e 300mg)	150-300 mg / 1x	Sem ajustes
Olmesartana (20mg e 40mg)	20-40 mg / 1x	TFG < 40: máximo 20mg/dia
Candesartana (8mg, 6mg e 32mg)	8-32 mg / 1x	TFG < 30: 4 mg/dia Doença hepática crônica leve a moderada: 4mg/dia
Telmisartana (40mg e 80mg)	20-80 mg / 1x	Sem ajuste renal Insuficiência hepática: máximo 40mg/dia
CARACTERÍSTICAS DOS BRA		
Vantagens	Úteis para prevenção de doenças cardiovasculares e renais em pacientes com diabetes mellitus. Disponíveis em associação com outros anti-hipertensivos. Losartana está disponível gratuitamente pelo SUS.	
Desvantagens	Risco de hiperpotassemia em pacientes com insuficiência renal ou que estejam recebendo suplementação de potássio.	
Indicações	Hipertensão, insuficiência cardíaca e proteção renal em DRD.	
Contraindicações	Hipersensibilidade, mulheres em idade fértil, gestantes, hipercalemia prévia, estenose bilateral da artéria renal, insuficiência hepática grave. Telmisartana e candesartana são contraindicados em pacientes com distúrbios biliares obstrutivos e disfunções hepáticas graves.	

Fonte: Barroso *et al.* (2021) e bulas dos remédios.

DRD: doença renal do diabetes; SUS: Sistema Único de Saúde; TFG: taxa de filtração glomerular.

Quadro 21 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos bloqueadores dos canais de cálcio (BCC).

APRESENTAÇÃO COMERCIAL	DOSE USUAL / FREQUÊNCIA	AJUSTES
BCC DIHIDROPIRIDÍNICOS		
Anlodipino (2,5mg, 5mg e 10mg)	2,5-10 mg / 1x	Sem ajuste renal
Felodipino (Splendil® 2,5mg, 5mg e 10mg)	2,5-10 mg / 1x	Sem ajuste renal Reduzir dose na insuficiência hepática
Levanlodipino (2,5mg e 5mg)	2,5-5 mg / 1x	Sem ajuste renal
Nifedipino (Adalat oros®/ Nifedipress® retard 20mg, 30mg e 60mg)	10-60 mg / 2-3x	Reduzir dose na insuficiência hepática
Nitrendipino (10mg e 20mg)	10-30 mg / 1x	Insuficiência hepática: iniciar dose entre 5-10mg/dia
Manidipino (10mg)	10-30 mg / 1x	Insuficiência hepática: dose máxima 10mg/dia TFG < 10: suspender
Lacidipino (Splendil® 4mg)	2-6 mg / 1x	Sem ajustes
Lercanidipino (10 e 20mg)	10-20 mg / 1x	Aumento a cada 2 semanas TFG < 30: suspender
CARACTERÍSTICAS DOS BCC DIHIDROPIRIDÍNICOS		
Vantagens	Anlodipino e Nifedipino estão disponíveis na gratuitamente pelo SUS. Anlodipino, nifedipino, nitrendipino podem ser utilizados em angina estável. Manidipino é indicado para hipertensão em pacientes com alterações renais e/ou diabetes.	
Desvantagens	Pode provocar edema de membros inferiores relacionado com a dose utilizada. O uso de nitrendipino pode ocasionar exacerbação da angina pectoris durante o início do tratamento, aumento de dosagem e durante a retirada gradual de betabloqueador. Contém lactose. Nifedipino deve ser evitado com uso de toranja; em altas doses pode provocar hiperglicemia.	
Indicações	Hipertensão, angina estável.	
Contraindicações	Evitar uso em IC com fração de ejeção reduzida. Hipersensibilidade. Lercanidipino: insuficiência hepática e renal grave, coadministração com inibidores fortes de CYP3A4, ciclosporina e toranja ou suco de toranja. Lacidipino e Nitrendipino: estenose aórtica grave. Nifedipino: choque cardiovascular, hipersensibilidade, associado com rifampicina e pacientes com ileostomia após proctocolectomia. Anlodipino deve ser usado com cautela em insuficiência hepática e cardíaca classes III e IV.	
BCC NÃO-DIHIDROPIRIDÍNICOS		
Verapamil (40mg, 80mg, 120mg e 240mg)	120-360 mg / 1-2x	Sem ajustes
Diltiazem (30, 60, 90mg e 120mg)	80 – 240 mg / 1-2x	Sem ajustes
CARACTERÍSTICAS DOS BCC NÃO-DIHIDROPIRIDÍNICOS		
Vantagens	Podem ser utilizados em outras doenças. Diltiazem pode ser utilizado em estágios anginosos pós-infarto do miocárdio.	
Desvantagens	Têm interação medicamentosa importante com digoxina, ciclosporina, dabigatрана, atorvastatina e sinvastatina e são contraindicados em pacientes com bloqueio atrioventricular. Altas doses de verapamil podem causar constipação e hiperglicemia.	
Indicações	Hipertensão leve e moderada, angina vasoespástica e/ou estável, taquiarritmias e coronariopatias.	

Contraindicações	Hipersensibilidade, choque cardiogênico, bloqueio AV de 2º ou 3º grau, síndrome do nódulo sinusal, IC com fração de ejeção reduzida ou descompensada, flutter ou fibrilação atrial na presença de feixes de condução acessórios, em combinação com medicamentos contendo ivabradina. Diltiazem não pode ser usado por pacientes que fazem uso de medicamentos com asunaprevir, cloridrato de ivabradina ou mesilato de lomitapida.
------------------	--

Fonte: Barroso *et al.* (2021) e bulas dos remédios.

AV: atrioventricular; IC: insuficiência cardíaca; SUS: Sistema Único de Saúde; TFG: taxa de filtração glomerular.

Quadro 22 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos diuréticos.

APRESENTAÇÃO COMERCIAL	DOSE USUAL / FREQUÊNCIA	AJUSTES
DIURÉTICOS TIAZÍDICOS		
Hidroclorotiazida (25mg e 50mg)	25-50 mg / 1x	TFG < 30: suspender Aumentos de 25mg/dia em intervalos de 1 sem.
Clortalidona (12,5mg, 25mg e 50mg)	12,5-25 mg / 1x	TFG < 30: suspender
Indapamida SR (1,5mg)	1,5 mg / 1x	TFG < 30: suspender
CARACTERÍSTICAS DOS DIURÉTICOS TIAZÍDICOS		
Vantagens	A hidroclorotiazida encontra-se disponível gratuitamente pelo SUS. Não é necessário ajustes para pacientes com insuficiência renal e hepática leve a moderada.	
Desvantagens	Podem influenciar na tolerância à glicose, sendo necessário ajuste do medicamento antidiabético. Podem aumentar os níveis séricos de colesterol e triglicerídeos. Reduzem a depuração de ácido úrico, podendo causar hiperuricemia. Doses elevadas aumentam o efeito diurético sem adição de efeito anti-hipertensivo. Uso com cautela associado a metformina (risco de acidose láctica).	
Indicações	Hipertensão, cirrose hepática, insuficiência cardíaca, edemas com origem cardiovascular ou renal, profilaxia de nefrolitíase (clortalidona).	
Contraindicações	Hipersensibilidade, distúrbio hepático grave, icterícia em crianças, distúrbio grave do equilíbrio de eletrólitos, anúria, hiperuricemia sintomática (história de gota ou cálculo de ácido úrico), hipocalcemia refratária, hipocalcemia (indapamida). TFG <30: não iniciar.	
DIURÉTICOS DE ALÇA		
Furosemida (40mg)	20 – 240 mg / 1-3x	Dose máxima depende da resposta do paciente
Bumetanida (Bumex® 1mg)	1-4 mg / 1-3x	Dose máxima: 10mg/dia
CARACTERÍSTICAS DOS DIURÉTICOS DE ALÇA		
Vantagens	Utilizada em insuficiência renal crônica (IRC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e estados de retenção de líquidos (edema). Furosemida está disponível na rede SUS de acordo com o município.	
Desvantagens	Hiponatremia, hipocalcemia, alcalose metabólica, hipovolemia, hipotensão e, em menor grau, hiperuricemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperglicemia, hiperlipidemia, urgência urinária e impotência. Pode reduzir os efeitos de medicamentos antidiabéticos. Bumetanida não está disponível no Brasil.	
Indicações	Hipertensão leve a moderada, edema por distúrbios cardíacos, hepáticos, renais ou por queimaduras.	
Contraindicações	Hipersensibilidade, insuficiência renal com anúria, encefalopatia hepática, hipopotassemia severa, hiponatremia severa, hipovolemia ou desidratação. Uso com cautela em pacientes com gota ou hiperuricemia assintomática, diabetes mellitus, hipotensão e hipoproteinemia associada à síndrome nefrótica.	
DIURÉTICOS POUPADORES DE POTÁSSIO		

Espironolactona (25mg, 50mg e 100mg)	25-100 mg / 1-2x	Aumentos de 50mg/dia em intervalos de 2 sem. TFG 30-50: 12,5mg/dia ou em dias alternados TFG < 30: suspender
Amilorida + Hidroclorotiazida (2,5mg/25mg e 5mg/50mg)	2,5-5,0 + 25-50 mg / 1x	TFG<30: suspender
Amilorida + Clortalidona (5mg/25mg)	2,5-5,0 + 12,5-25 mg / 1x	Não utilizar em pacientes com DRD ou doenças renais aguda ou crônica

CARACTERÍSTICAS DOS DIURÉTICOS POUPADORES DE POTÁSSIO

Vantagens	Espironolactona é útil na HAS resistente e refratária. Amilorida pode ser utilizada em quadros de depleção suspeita ou prevista de potássio.
Desvantagens	Amilorida está disponível unicamente associada à hidroclorotiazida ou à clortalidona. Descontinuar tratamento se potássio sérico > 5mEq/L ou creatinina sérica > 4mg/dL. Em pacientes com diabetes deve ser feita monitorização adequada e frequente dos eletrólitos séricos e níveis séricos de ureia. Amilorida pode causar anorexia, diminuição da libido, tosse, ativação de úlcera péptica.
Indicações	Hipertensão essencial ou maligna, edemas por distúrbios renais, hepáticos ou cardiovasculares, edema idiopático, hiperaldosteronismo primário, profilaxia de hipopotassemia e hipomagnesemia em pacientes tomando diuréticos (quando outras medidas forem inadequadas ou impróprias).
Contraindicações	Hipersensibilidade, doença de Addison, hipercalemia, uso concomitante de eplerenona. TFG < 30: não iniciar. Uso com cautela concomitante a medidas que possam promover hiperpotassemia (AINEs, heparinas, suplementos de potássio, dieta rica em potássio).

Fonte: Barroso *et al.* (2021) e bulas dos remédios.

AINEs: antiinflamatórios não-esteroidais; DRD: doença renal do diabetes; HAS: hipertensão arterial sistêmica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IRC: insuficiência renal crônica; SUS: Sistema Único de Saúde; TFG: taxa de filtração glomerular.

Quadro 23 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos betabloqueadores (BB).

APRESENTAÇÃO COMERCIAL	DOSE USUAL / FREQUÊNCIA	AJUSTES
BETABLOQUADORES NÃO-CARDIOSSELETIVOS		
Propranolol (10mg, 40mg e 80mg)	80-320 mg / 2-3x	Usual: 160-320mg/dia
Nadolol (Corgard® 20mg, 40mg e 80mg)	40-160 mg / 1x	TFG > 50: usar 1x/dia TFG 31-50: usar 1x/dia ou em dias alternados TFG 10-30: usar 1x/dia ou a cada 2 dias TFG < 10: usar a cada 2/3 dias
Pindolol (Visken® 5mg e 10mg)	10-60 mg / 1x	Aumentos de 10mg/dia em intervalos de 3-4 semanas
CARACTERÍSTICAS DOS BB NÃO-CARDIOSSELETIVOS		
Vantagens	Propranolol disponíveis no SUS.	
Desvantagens	Podem reduzir o aparecimento de sinais e sintomas de hipoglicemia, reduzem a resposta da insulina à hiperglicemia. Nadolol e Pindolol não estão disponíveis no Brasil.	
Indicações	Hipertensão, angina estável, taquiarritmias, profilaxia da enxaqueca, feocromocitoma, crise tireotóxica, tremor essencial, controle da ansiedade e taquicardia por ansiedade, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.	

Contraindicações	Propranolol é contraindicado em casos de hipersensibilidade, hipotensão, bradicardia, distúrbios graves da circulação arterial periférica, síndrome do nó sino-atrial, feocromocitoma não tratado com antagonista alfa-adrenérgico, IC descompensada, acidose metabólica, após jejum prolongado, bloqueio cardíaco de 2º ou 3º grau, histórico de asma brônquica ou broncoespasmo; uso com cautela em pacientes com DM.
------------------	---

BETABLOQUEADORES CARDIOSSELETIVOS

Atenolol (25mg, 50mg e 100mg)	50-100 mg / 1-2x	TFG 15-35: 50mg/dia TFG < 15: 25mg/dia ou 50mg em dias alternados Pacientes em diálise: 50mg após cada sessão
Metoprolol (25mg, 50mg e 100mg)	50-200 mg / 1x	Sem ajuste
Bisoprolol (5 mg e 10mg)	5-20 mg / 1x	TFG < 20: 10mg/dia Insuficiência hepática: 10mg/dia
Nebivolol (5mg)	2,5-10 mg / 1x	Insuficiência renal: iniciar com 2,5mg/dia Insuficiência hepática: não iniciar
Carvedilol (6,25mg, 12,5mg e 25mg)	12,5-50 mg / 1-2x	Aumento de 12,5mg/dia a cada 2 semanas

CARACTERÍSTICAS DOS BB CARDIOSSELETIVOS

Vantagens	Drogas de escolha para tratamento de insuficiência cardíaca. Pode ser usado com cautela em paciente com doença broncoespástica que não respondem ou não toleram outros anti-hipertensivos. Metoprolol está disponível no SUS.
Desvantagens	Podem causar bradicardia, extremidades frias, depressão, distúrbios gastrointestinais e mascarar sinais e sintomas de hipoglicemia. Em altas doses podem causar hipotensão, IC aguda e broncoespasmo. Carvedilol pode ocasionar astenia, redução de lacrimejamento e anemia. Nebivolol possui lactose em sua composição.
Indicações	Hipertensão, insuficiência cardíaca, DAC.
Contraindicações	Hipersensibilidade, bradicardia, choque cardiogênico, hipotensão, acidose metabólica, distúrbios graves de circulação arterial periférica, bloqueios de 2º e 3º graus, síndrome do nodo sinusal, feocromocitoma não tratado, IC descompensada. Usar com cautela em pacientes com DM com grande variabilidade glicêmica e com doença broncoespástica.

Fonte: Barroso *et al.* (2021) e bulas dos remédios.

DAC: doença arterial coronariana; DM: diabetes mellitus; IC: insuficiência cardíaca; SUS: Sistema Único de Saúde; TFG: taxa de filtração glomerular.

Quadro 24 – Apresentação comercial, doses, ajustes e características do vasodilatador direto.

APRESENTAÇÃO COMERCIAL	DOSE USUAL / FREQUÊNCIA	AJUSTES
Hidralazina (Apresolina® 25mg e 50mg)	50-200 mg / 2-3x	Máximo: 200mg/dia A partir de 100mg/dia determinar capacidade acetiladora do paciente TFG < 30 ou Cr > 2,5 ou disfunção hepática: dose ou intervalo ajustado de acordo com a resposta clínica para evitar acúmulo da substância
CARACTERÍSTICAS DOS VASODILATADORES DE AÇÃO DIRETA		
Vantagens	Baixo custo, disponível no SUS de acordo com o município.	
Desvantagens	Retenção de sódio e água, hipervolemia e taquicardia reflexa. Em doses altas (>100mg/dia), pode causar síndrome lupus-like.	
Indicações	Hipertensão moderada a grave, insuficiência cardíaca e urgências hipertensivas. Em gestantes pode ser utilizado a partir do 3º trimestre.	
Contraindicações	Hipersensibilidade, LES, taquicardia grave, IC com alto débito cardíaco ou isolada do ventrículo direito por hipertensão pulmonar, insuficiência do miocárdio devido obstrução mecânica, aneurisma dissecante da aorta. Uso com cautela: pacientes portadores de DAC suspeita ou conhecida associar com betabloqueador ou combinar com agentes simpáticos adequados; evitar uso antes do terceiro trimestre de gravidez.	

Fonte: Barroso *et al.* (2021) e bulas dos remédios.

Cr: creatinina; DAC: doença arterial coronariana; IC: insuficiência cardíaca; LES: lúpus eritematoso sistêmico; SUS: Sistema Único de Saúde; TFG: taxa de filtração glomerular.

Quadro 25 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos simpatolíticos de ação central.

APRESENTAÇÃO COMERCIAL	DOSE USUAL / FREQUÊNCIA	AJUSTES
Clonidina (Atensina® 0,1mg, 0,15mg e 0,2mg)	0,2-0,9 mg / 2x	Sem ajustes
Rilmenidina (Hyperium® 1 mg)	1-2 mg / 1-2x	TFG < 15: suspender
Metildopa (250mg e 500mg)	500-2.000 mg / 2x	Aumentos com intervalo de no mínimo 2 dias
CARACTERÍSTICAS DOS AGENTES DE AÇÃO CENTRAL		
Vantagens	Não apresentam efeitos metabólicos e não interferem na resistência periférica à insulina nem no perfil lipídico. Metildopa está disponível na rede SUS de acordo com o município. Rilmenidina pode ser usado em idosos.	
Desvantagens	A retirada abrupta dos medicamentos pode provocar crise hipertensiva. Não recomendados para uso prolongado. Maior risco de hipotensão ortostática e síncope. Rilmenidina pode causar ansiedade, depressão, insônia, sonolência, dor de cabeça, tontura, extremidades frias. Metildopa pode causar sedação nos primeiros dois a três dias no início do tratamento ou em aumentos de dose, além de outros efeitos adversos como: edema, impotência e congestão nasal.	
Indicações	Hipertensão arterial.	
Contraindicações	Hipersensibilidade, depressão grave, bradiarritmias graves (clonidina e rilmenidina); síndrome de má absorção de glicose e galactose, intolerância à lactose e à galactose (clonidina e rilmenidina); hepatopatias ativas (metildopa). Clonidina deve ser utilizada com cautela em bradiarritmias leve a moderada; pode potencializar efeitos de substâncias centrais e álcool. Rilmenidina não pode ser usada junto com sultoprida ou betabloqueadores. Metildopa não pode ser usada junto com inibidores da monoaminoxidase.	

Fonte: Barroso *et al.* (2021) e bulas dos remédios.

SUS: Sistema Único de Saúde; TFG: taxa de filtração glomerular.

Quadro 26 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos alfabloqueadores.

APRESENTAÇÃO COMERCIAL	DOSE USUAL / FREQUÊNCIA	AJUSTES
Prazosina (Minipress Sr®)	1-20 mg / 2-3x	Aumentos com intervalo de no mínimo 2 dias
Doxazosina (1mg, 2 mg e 4mg)	1-16 mg / 1x	Aumentos com intervalo de 1-2 semanas
CARACTERÍSTICAS DOS ALFABLOQUEADORES		
Vantagens	Também utilizado para hiperplasia benigna da próstata.	
Desvantagens	Hipotensão ortostática. Anti-hipertensivo de baixa potência. Risco de incidência de IC.	
Indicações	Hiperplasia prostática benigna e hipertensão arterial.	
Contraindicações	Hipersensibilidade, história de hipotensão ortostática, HBP associado a congestão do trato urinário superior, infecção crônica do trato urinário ou cálculos na bexiga, história de obstrução gastrointestinal. Uso com cautela em paciente com doenças cardíacas agudas, concomitante com inibidores da 5-fosfodiesterase, insuficiência hepática.	

Fonte: Barroso *et al.* (2021) e bulas dos remédios.

HPB: hiperplasia prostática benigna; IC: insuficiência cardíaca.

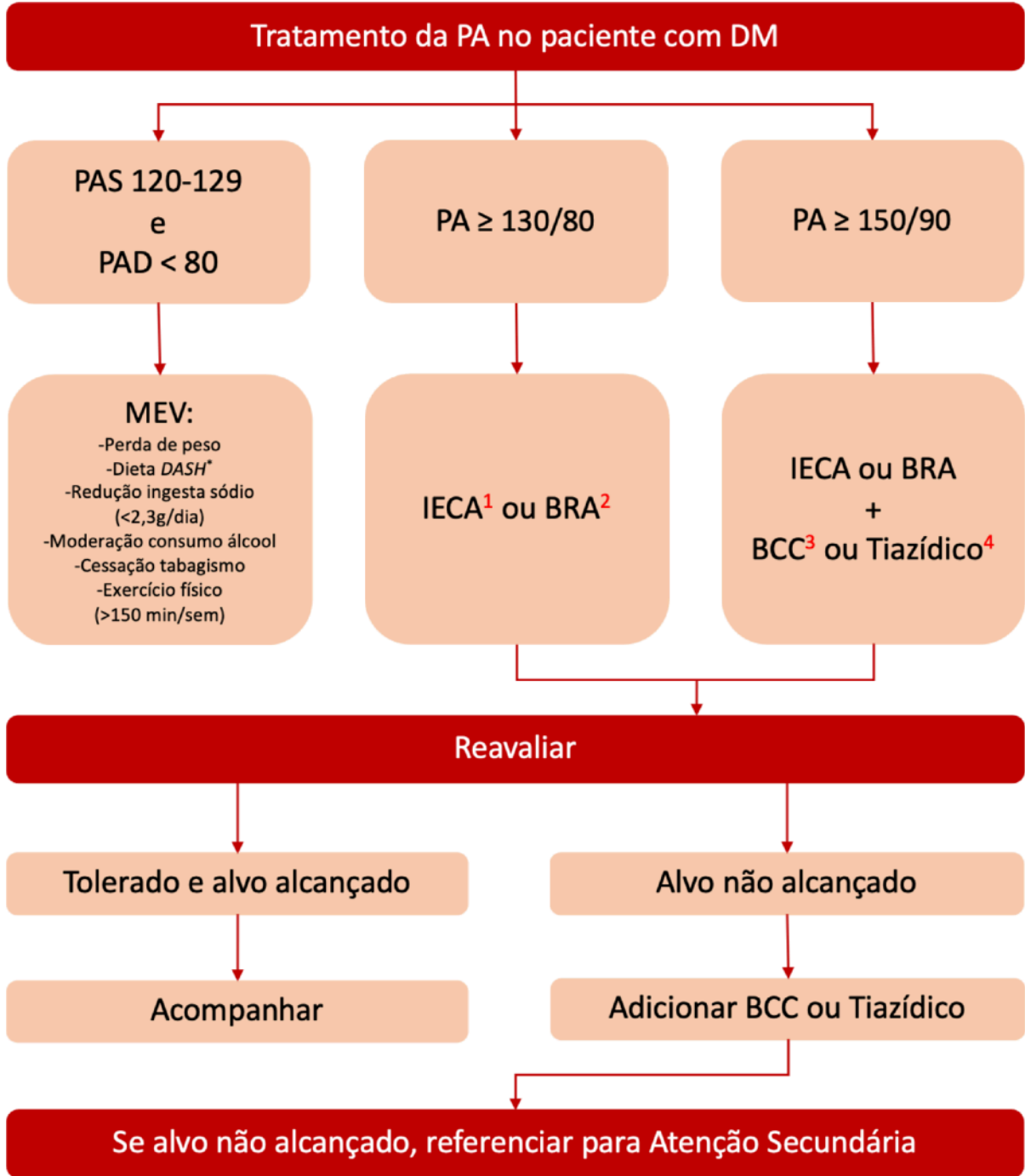
Quadro 27 – Apresentação comercial, doses, ajustes e características do inibidor direto da renina.

APRESENTAÇÃO COMERCIAL		DOSE USUAL / FREQUÊNCIA	AJUSTES
Alisquireno (150 e 300mg)		150-300 mg / 1x	TFG < 30: suspender
CARACTERÍSTICAS DOS INIBIDORES DE RENINA			
Vantagens	Sem ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve a moderada.		
Desvantagens	Risco de hipotensão em pacientes com depleção de volume acentuada, depleção de sal ou uso combinado com outros agentes que agem no SRAA. Risco de hiperpotassemia em pacientes com DM2.		
Indicações	Hipertensão arterial.		
Contraindicações	Hipersensibilidade, uso concomitante com IECA ou BRA em pacientes com DM2. Usar com cautela em pacientes com estenose de artéria renal.		

Fonte: Barroso *et al.* (2021) e bulas dos remédios.
BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TFG: taxa de filtração glomerular.

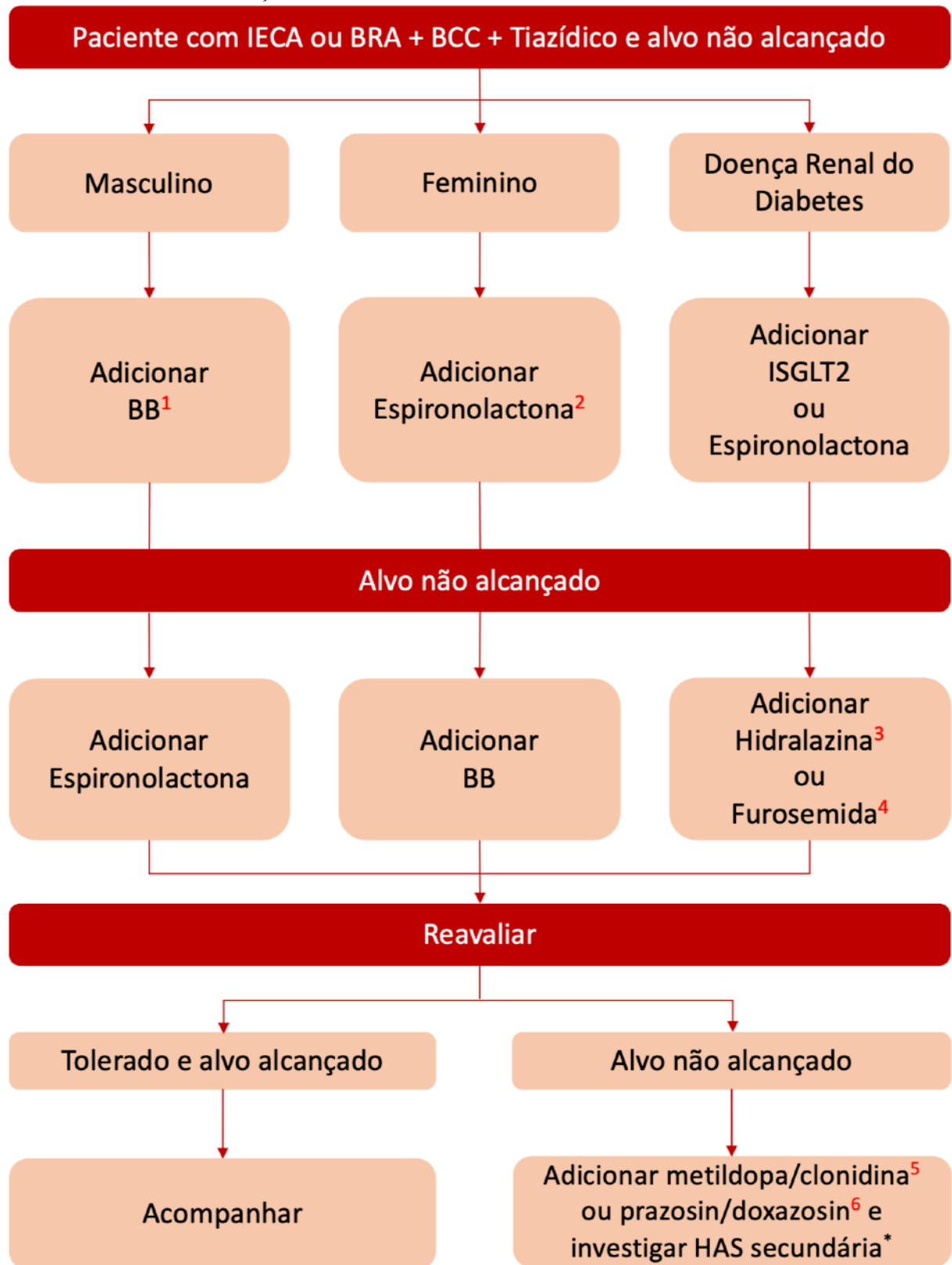
Por fim, apresenta-se dois fluxogramas com o propósito de atender às demandas da atenção primária (Fluxograma 2-A) e secundária (Fluxograma 2-B) no tocante ao tratamento e seguimento da HA na pessoa com DM. Estes fluxogramas conciliam as recomendações mais atuais da ADA (2024) às experiências do grupo de estudo clínico em diabetes da UFPA.

Figura 4 – Fluxograma 2-A: Tratamento e seguimento da pessoa com diabetes mellitus de acordo com níveis pressóricos na Atenção Primária.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).
 BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; DM: diabetes mellitus; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica. *Dieta *DASH*: consultar Protocolo Nutricional no Diabetes Mellitus Tipo 2. ¹Ver Quadro 19. ²Ver Quadro 20. ³Ver quadro 21. ⁴Ver quadro 22. PA, PAS e PAD são expressas em mmHg. Reavaliar PA em 3 meses.

Figura 5 – Fluxograma 2-B: Tratamento e seguimento da hipertensão arterial em pessoas com diabetes mellitus na Atenção Secundária.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

BB: beta-bloqueador; BCC: bloqueador do canal de cálcio; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; DM: diabetes mellitus; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina. *Ver Quadros 4 e 5. ¹Ver Quadro 23. ^{2,4}Ver Quadro 22. ³Ver Quadro 24. ⁵Ver Quadro 25. ⁶Ver Quadro 26. Reavaliar PA em 3 meses.

5 APLICABILIDADE CLÍNICA

Disponibiliza-se um protocolo clínico para o médico generalista das atenções primária e secundária que orienta precisamente diagnóstico e tratamento da HA na pessoa com diabetes. Esse protocolo tem o propósito de alcançar a adesão médica às recomendações sobre o tema, a aplicação da evidência nas atenções primária e secundária, e a evolução da qualidade em saúde nesses cenários como forma de mitigar as complicações macro e microvasculares no Brasil.

6 CONCLUSÃO

O presente trabalho objetivou a realização de uma revisão integrativa da literatura para criação de um protocolo clínico sobre o diagnóstico e o tratamento da HA em pessoas vivendo com diabetes como forma de auxiliar médicos generalistas nas atenções primária e secundária.

O protocolo foi concebido contendo textos concisos e recursos didáticos - 27 quadros, 3 fluxogramas e 1 figura - com a intenção de garantir segurança na tomada de decisão clínica nos cenários das atenções primária e secundária em saúde, configurando-se um guia prático sobre o tema em questão.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 2. *Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024*. **Diabetes Care**, v. 47, n. Supplement_1, p. S20–S42, 2024a.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 10. *Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024*. **Diabetes Care**, v. 47, n. Supplement_1, p. S179–S218, 2024b.
- ARGUEDAS, J. A.; LEIVA, V.; WRIGHT, J. M. *Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus*. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 10, p. CD008277, 2013.
- ARNOLD, S. V.; BHATT, D. L.; BARSNESS, G. W.; BEATTY, A. L.; DEEDWANIA, P. C.; INZUCCHI, S. E.; KOSIBOROD, M.; LEITER, L. A.; LIPSKA, K. J.; NEWMAN, J. D.; WELTY, F. K. *American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health and Council on Clinical Cardiology. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association*. **Circulation**, v. 141, p. e779–e806, 2020.
- AVRAMOGLU, R. K.; BASCIANO, H.; ADELI, K. *Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states*. **Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry**, v. 368, n. 1–2, p. 1–19, 2006.
- BACHEN, E. A.; MULDOON, M. F.; MATTHEWS, K. A.; MANUCK, S.B. *Effects of hemoconcentration and sympathetic activation on serum lipid responses to brief mental stress*. **Psychosomatic medicine**, v. 64, n. 4, p. 587–594, 2002.
- BAKRIS, G. L.; AGARWAL, R.; CHAN, J. C.; COOPER, M. E.; GANSEVOORT, R. T.; HALLER, H.; REMUZZI, G.; ROSSING, P.; SCHMIEDER, R. E.; NOWACK, C.; KOLKHOF, P.; JOSEPH, A.; PIEPER, A.; KIMMESKAMP-KIRSCHBAUM, N.; RUILOPE, L. M.; MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONIST TOLERABILITY STUDY-DIABETIC NEPHROPATHY (ARTS-DN) STUDY GROUP. *Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial*. **JAMA**, v. 314, p. 884–894, 2015.
- BAKRIS, G. L.; WEIR, M. R. *Study of Hypertension and the Efficacy of Lotrel in Diabetes (SHIELD) Investigators. Achieving goal blood pressure in patients with type 2 diabetes: conventional versus fixed-dose combination approaches*. **J Clin Hypertens**, v. 5, n. 3, p. 202–209, 2003.
- BANGALORE, S.; KUMAR, S.; LOBACH, I.; MESSERLI, F. H. *Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials*. **Circulation**, v. 123, p. 2799–2810, 2011.

BANGALORE, S.; KAMALAKKANNAN, G.; PARKAR, S.; MESSERLI, F.H. *Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. The American journal of medicine*, v. 120, n. 8, p. 713–719, 2007.

BARROSO, W. K.; RODRIGUES, C. I.; BORTOLOTO, L. A.; MOTA-GOMES, M. A.; BRANDÃO, A. A.; FEITOSA, A. D.; MACHADO, C. A.; POLI-DE-FIGUEIREDO, C. E.; AMODEO, C.; MION JÚNIOR, D.; BARBOSA, E. C.; NOBRE, F.; GUIMARÃES, I. C.; VILELA-MARTIN, J. F.; YUGAR-TOLEDO, J. C.; MAGALHÃES, M. E.; NEVES, M. F.; JARDIM, P. C.; MIRANDA, R. D.; PÓVOA, R. M.; FUCHS, S. C.; ALESSI, A.; LUCENA, A. J.; AVEZUM, A.; SOUSA, A. L.; PIO-ABREU, A.; SPOSITO, A. C.; PIERIN, A. M.; PAIVA, A. M.; SPINELLI, A. C.; NOGUEIRA, A. R.; DINAMARCO, N.; EIBEL, B.; FORJAZ, C. L.; ZANINI, C. R.; SOUZA, C. B.; SOUZA, D. S.; NILSON, E. A.; COSTA, E. F.; FREITAS, E. V.; DUARTE, E. R.; MUXFELDT, E. S.; LIMA JÚNIOR, E.; CAMPANA, E. M.; CESARINO, E. J.; MARQUES, F.; ARGENTA, F.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; BAPTISTA, F. S.; ALMEIDA, F. A.; BORELLI, F. A.; FUCHS, F. D.; PLAVNIK, F. L.; SALLES, G. F.; FEITOSA, G. S.; SILVA, G. V.; GUERRA, G. M.; MORENO JÚNIOR, H.; FINIMUNDI, H. C.; BACK, I. C.; OLIVEIRA FILHO, J. B.; GEMELLI, J. R.; MILL, J. G.; RIBEIRO, J. M.; LOTAIF, L. A.; COSTA, L. S.; MAGALHÃES, L. B.; DRAGER, L. F.; MARTIN, L. C.; SCALA, L. C.; ALMEIDA, M. Q.; GOWDAK, M. M.; KLEIN, M. R.; MALACHIAS, M. V.; KUSCHNIR, M. C.; PINHEIRO, M. E.; BORBA, M. H.; MOREIRA FILHO, O.; PASSARELLI JÚNIOR, O.; COELHO, O. R.; VITORINO, P. V.; RIBEIRO JUNIOR, R. M.; ESPORCATTE, R.; FRANCO, R.; PEDROSA, R.; MULINARI, R. A.; PAULA, R. B.; OKAWA, R. T.; ROSA, R. F.; AMARAL, S. L.; FERREIRA-FILHO, S. R.; KAISER, S. E.; JARDIM, T. S.; GUIMARÃES, V.; KOCH, V. H.; OIGMAN, W.; NADRUZ, W. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021.

BARZILAY, J. I.; DAVIS, B. R.; BETTENCOURT, J.; MARGOLIS, K.L.; GOFF, D. C. Jr; BLACK, H.; HABIB, G.; ELLSWORTH, A.; FORCE, R. W.; WIEGMANN, T.; CIOCON, J. O.; BASILE, J. N.; *ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study. J Clin Hypertens (Greenwich)*, v. 6, p. 116–125, 2004.

BASU, S.; SUSSMAN, J. B.; RIGDON, J.; STEIMLE, L.; DENTON, B. T.; HAYWARD, R. A. *Benefit and harm of intensive blood pressure treatment: Derivation and validation of risk models using data from the SPRINT and ACCORD trials. PLoS medicine*, v. 14, n. 10, p. e1002410, 2017.

BJÖRNTORP, P.; ROSMOND, R. *Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. Int J Obes Relat Metab Disord*, v. 24, n. 2, p. S80-85, 2000.

BJÖRNTORP, P. *Visceral fat accumulation: the missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? Journal of internal medicine*, v. 230, n. 3, p. 195–201, 1991.

BLAKE, G. J.; RIDKER, P. M. *Novel clinical markers of vascular wall inflammation. Circulation research*, v. 89, n. 9, p. 763–771, 2001.

BLAKE, G. J.; RIFAI, N.; BURING, J. E.; RIDKER, P. M. *Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. Circulation*, v. 108, n. 24, p. 2993–2999, 2003.

BLOOD PRESSURE LOWERING TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATION. *Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. Lancet*, v. 384, n. 9943, p. 591–598, 2014.

BODEN, G.; LAAKSO, M. *Lipids and glucose in type 2 diabetes: what is the cause and effect? Diabetes care*, v. 27, n. 9, p. 2253–2259, 2004.

BRUNSTROM, M.; CARLBERG, B. *Effect of anti-hypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. BMJ*, v. 352, 2016.

CATALÁ-LÓPEZ, F.; MACÍAS SAINT-GERONS, D.; GONZÁLEZ-BERMEJO, D.; ROSANO, G. M.; DAVIS, B. R.; RIDAO, M.; ZARAGOZA, A.; MONTERO-COROMINAS, D.; TOBÍAS, A.; DE LA FUENTE-HONRUBIA, C.; TABARÉS-SEISDEDOS, R.; HUTTON, B. *Cardiovascular and renal outcomes of renin-angiotensin system blockade in adult patients with diabetes mellitus: A systematic review with network meta-analyses. PLoS medicine*, v. 13, n. 3, p. e1001971, 2016.

CERIELLO, A. *Oxidative stress and glycemic regulation. Metabolism: clinical and experimental*, v. 49, n. 2, p. 27–29, 2000.

CHEN, G.; McALISTER, F. A.; WALKER, R. L.; HEMMELGARN, B. R.; CAMPBELL, N. R. *Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. Hypertension*, v. 57, p. 891–897, 2011.

CHEUNG, B. M.; LI, C. *Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? Curr Atheroscler Rep. Curr Atheroscler Rep*, v. 14, n. 2, p. 160–166, 2012.

CHEUNG, C. Y.; TSO, A. W.; CHEUNG, B. M.; XU, A.; ONG, K. L.; LAW, L. S.; WAT, N. M.; JANUS, E. D.; SHAM, P. C.; LAM, K. S. *Genetic variants associated with persistent central obesity and the metabolic syndrome in a 12-year longitudinal study. Eur J Endocrinol*, v. 164, p. 381–388, 2011.

CHOW, W. S.; CHEUNG, B. M.; TSO, A. W.; XU, A.; WAT, N. M.; FONG, C. H.; ONG, L. H.; TAM, S.; TAN, K. C.; JANUS, E. D.; LAM, T. H.; LAM, K. S. *Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. Hypertension*, v. 49, p. 1455–1461, 2007.

CUSHMAN, W. C.; EVANS, G. W.; BYINGTON, R. P.; GOFF, D. C. Jr; GRIMM, R. H. Jr;

CUTLER, J. A.; SIMONS-MORTON, D. G.; BASILE, J. N.; CORSON, M. A.; PROBSTFIELD, J. L.; KATZ, L.; PETERSON, K. A.; FRIEDWALD, W. T.; BUSE, J. B.; BIGGER, J. T.; GERSTEIN, H. C.; ISMAIL-BEIGI, F; ACCORD STUDY GROUP. *Effects of intensive blood- pressure control in type 2 diabetes mellitus*. **N Engl J Med**, v. 362, p. 1575–1585, 2010.

DAVY, K. P.; HALL, J. E. *Obesity and hypertension: two epidemics or one?* **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 286, n. 5, p. R803-13, 2004.

DE BOER, I. H.; BAKRIS, G.; CANNON, C. P. *Individualizing blood pressure targets for people with diabetes and hypertension: comparing the ADA and the ACC/AHA recommendations*. **JAMA**, v. 319, p. 1319–1320, 2018.

DEEDWANIA, P. *Hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance in patients with diabetes mellitus or the cardiometabolic syndrome: benefits of vasodilating beta-blockers*. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, v. 13, p. 52–59, 2011.

ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. *The metabolic syndrome*. **Lancet**, v. 365, n. 9468, p. 1415–1428, 2005.

EMDIN, C. A.; RAHIMI, K.; NEAL, B.; CALLENDER, T.; PERKOVIC, V.; PATEL, A. *Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. **JAMA**, v. 313, p. 603–615, 2015.

ESCOSTEGUY, C. C.; PORTELA, M. C.; LIMA, S. M.; FERREIRA, V. M.; VASCONCELLOS, M. T.; BRITO, C. *Utilização de diretrizes clínicas em cardiologia na saúde suplementar no Brasil*. **Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)**, v. 54, n. 5, p. 400–405, 2008.

ESLER, M.; EIKELIS, N.; SCHLAICH, M.; LAMBERT, G.; ALVARENGA, M.; DAWOOD, T.; KAYE, D.; BARTON, D.; PIER, C.; GUO, L.; BRENCHLEY, C.; JENNINGS, G.; LAMBERT, E. *Chronic mental stress is a cause of essential hypertension: presence of biological markers of stress*. **Clinical and experimental pharmacology & physiology**, v. 35, n. 4, p. 498–502, 2008.

FELDMAN, R. D.; ZOU, G. Y.; VANDERVOORT, M. K.; WONG, C. J.; NELSON, S. A.; FEAGAN, B. G. *A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial: A cluster randomized, controlled trial*. **Hypertension**, v. 53, n. 4, p. 646–653, 2009.

FONSECA, V.; DESOUZA, C.; ASNANI, S.; JIALAL, I. *Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes*. **Endocrine reviews**, v. 25, n. 1, p. 153–175, 2004.

FOX, C. S. *Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham heart study*. **Trends in cardiovascular medicine**, v. 20, n. 3, p. 90–95, 2010.

FRIED, L. F.; EMANUELE, N.; ZHANG, J. H.; BROPHY, M.; CONNER, T. A.; DUCKWORTH, W.; LEEHEY, D. J.; McCULLOUGH, P. A.; O'CONNOR, T.; PALEVSKY, P. M.; REILLY, R. F.; SELIGER, S. L.; WARREN, S. R.; WATNICK, S.; PEDUZZI, P.; GUARINO, P.; VA NEPHRON-D INVESTIGATORS. *Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. The New England journal of medicine*, v. 369, n. 20, p. 1892–1903, 2013.

GRIENDLING, K. K.; MINIERI, C. A.; OLLERENSHAW, J. D.; ALEXANDER, R. W. *Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. Circulation research*, v. 74, n. 6, p. 1141–1148, 1994.

GRUNDY, S. M.; BREWER, H. B.; CLEEMAN, J. I.; SMITH, S. C. Jr; LENFANT, C.; AMERICAN HEART ASSOCIATION; NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. *Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation*, v. 109, p. 433–438, 2004.

HE, Y. H.; JIANG, G. X.; YANG, Y.; HUANG, H. E.; LI, R.; LI, X. Y.; NING, G.; CHENG, Q. *Obesity and its associations with hypertension and type 2 diabetes among Chinese adults age 40 years and over. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, v. 25, n. 11–12, p. 1143–1149, 2009.

HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION (HOPE) 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*, v. 355, n. 9200, p. 253–259, 2000.

HERNÁNDEZ-PRESA, M.; BUSTOS, C.; ORTEGO, M.; TUÑÓN, J.; RENEDO, G.; RUIZ-ORTEGA, M.; EGIDO, J. *Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor- κ B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. Circulation*, v. 95, p. 1532–1541, 1997.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes Atlas*, 10th ed. Brussels, Belgium: *International Diabetes Federation*, 2021.

IZAR, M.; FONSECA, F.; FALUDI, A.; ARAÚJO, D.; BERTOLUCI, M. Manejo da hipertensão arterial no diabetes. Em: *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2023.

JELLINGER, P. S. *Metabolic consequences of hyperglycemia and insulin resistance. Clin Cornerstone*, v. 8, n. 7, p. S30–42, 2007.

JESMIN, J.; RASHID, M. S.; JAMIL, H.; HONTECILLAS, R.; BASSAGANYA-RIERA, J. *Gene regulatory network reveals oxidative stress as the underlying molecular mechanism of*

type 2 diabetes and hypertension. *BMC medical genomics*, v. 3, n. 1, p. 45, 2010.

JIA, G.; SOWERS, J. R. *Hypertension in diabetes: An update of basic mechanisms and clinical disease. Hypertension*, v. 78, n. 5, p. 1197–1205, 2021.

LAAKSONEN, D. E.; LINDSTRÖM, J.; LAKKA, T. A.; ERIKSSON, J. G.; NISKANEN, L.; WIKSTRÖM, K.; AUNOLA, S.; KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI, S.; LAAKSO, M.; VALLE, T. T.; ILANNE-PARIKKA, P.; LOUHERANTA, A.; HÄMÄLÄINEN, H.; RASTAS, M.; SALMINEN, V.; CEPAITIS, Z.; HAKUMÄKI, M.; KAIKKONEN, H.; HÄRKÖNEN, P.; SUNDVALL, J.; TUOMILEHTO, J.; UUSITUPA, M.; FINNISH DIABETES PREVENTION STUDY. *Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. Diabetes*, v. 54, n. 1, p. 158–165, 2005.

LAUDER, L.; MAHFOUD, F.; AZIZI, M.; BHATT, D. L.; EWEN, S.; KARIO, K.; PARATI, G.; ROSSIGNOL, P.; SCHLAICH, M. P.; TEO, K. K.; TOWNSEND, R. R.; TSIIOUFIS, C.; WEBER, M. A.; WEBER, T.; BÖHM, M. *Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. European heart journal*, v. 44, n. 23, p. 2066–2077, 2023.

LEITER, L. A.; LEWANCZUK, R. Z. *Of the renin-angiotensin system and reactive oxygen species Type 2 diabetes and angiotensin II inhibition. Am J Hypertens*, v. 18, p. 121–128, 2005.

LITHOVIUS, R.; HARJUTSALO, V.; MUTTER, S.; GORDIN, D.; FORSBLOM, C.; GROOP, P. H.; FINNDIANE STUDY GROUP. *Resistant hypertension and risk of adverse events in individuals with type 1 diabetes: a Nationwide Prospective Study. Diabetes Care*, v. 43, p. 1885–1892, 2020.

LOOS, R. J.; BOUCHARD, C. *Obesity- is it a genetic disorder? J Intern Med*, v. 254, p. 401–425, 2003.

MAES, H. H.; NEALE, M. C.; EAVES, L. J. *Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. Behavior genetics*, v. 27, n. 4, p. 325–351, 1997.

MAKANI, H.; BANGALORE, S.; DESOUZA, K. A.; SHAH, A.; MESSERLI, F. H. *Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. BMJ (Clinical research ed.)*, v. 346, n. jan28 1, p. f360, 2013.

MEHDI, U. F.; ADAMS-HUET, B.; RASKIN, P.; VEGA, G. L.; TOTO, R. D. *Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, v. 20, n. 12, p. 2641–2650, 2009.

MEIGS, J. B.; MITTLEMAN, M. A.; NATHAN, D. M. *Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Off-spring Study. JAMA*, v. 283, p. 221–228, 2000.

MOORE, T. R. *Fetal exposure to gestational diabetes contributes to subsequent adult metabolic syndrome. American journal of obstetrics and gynecology*, v. 202, n. 6, p. 643–649, 2010.

MORIMOTO, K.; MORIKAWA, M.; KIMURA, H. *Mental stress induces sustained elevation of blood pressure and lipid peroxidation in postmenopausal women. Life Sci*, v. 82, p. 99–107, 2008.

NG, M. C.; SO, W. Y.; COX, N. J.; LAM, V. K.; COCKRAM, C. S.; CRITCHLEY, J. A.; BELL, G. I.; CHAN, J. C. *Genome-wide scan for type 2 diabetes loci in Hong Kong Chinese and confirmation of a susceptibility locus on chromosome 1q21-q25. Diabetes*, v. 53, p. 1609–1613, 2004a.

NG, M. C.; SO, W. Y.; LAM, V. K.; COCKRAM, C. S.; BELL, G. I.; COX, N. J.; CHAN, J. C. *Genome-wide scan for metabolic syndrome and related quantitative traits in Hong Kong Chinese and confirmation of a susceptibility locus on chromosome 1q21- q25. Diabetes*, v. 53, p. 2676–2683, 2004b.

ONG, K. L.; JIANG, C. Q.; LIU, B.; JIN, Y. L.; TSO, A. W.; TAM, S.; WONG, K. S.; TOMLINSON, B.; CHEUNG, B. M.; LIN, J. M.; YUE, X. J.; LAM, K. S.; LAM, T. H.; THOMAS, G. N. *Association of a genetic variant in the apolipoprotein A5 gene with the metabolic syndrome in Chinese: SNPs in APOA5 and the metabolic syndrome. Clinical endocrinology*, v. 74, n. 2, p. 206–213, 2011b.

ONG, K. L.; LEUNG, R. Y.; WONG, L. Y.; CHERNY, S. S.; SHAM, P. C.; LAM, T. H.; LAM, K. S.; CHEUNG, B. M. *Association of a polymorphism in the lipin 1 gene with systolic blood pressure in men. Am J Hypertens*, v. 21, p. 539–545, 2008.

ONG, K. L.; LI, M.; TSO, A. W.; XU, A.; CHERNY, S. S.; SHAM, P. C.; TSE, H. F.; LAM, T. H.; CHEUNG, B. M.; LAM, K. S.; INVESTIGATORS OF THE HONG KONG CARDIOVASCULAR RISK FACTOR PREVALENCE STUDY. *Association of genetic variants in the adiponectin gene with adiponectin level and hypertension in Hong Kong Chinese. European journal of endocrinology*, v. 163, n. 2, p. 251–257, 2010.

ONG, K. L.; TSO, A. W.; LEUNG, R. Y.; CHERNY, S. S.; SHAM, P. C.; LAM, T. H.; CHEUNG, B. M.; LAM, K. S. *A genetic variant in the gene encoding adrenomedullin predicts the development of dysglycemia over 6.4 years in Chinese. Clin Chim Acta*, v. 412, p. 353–357, 2011a.

ONG, K. L.; WONG, L. Y.; MAN, Y. B.; LEUNG, R. Y.; SONG, Y. Q.; LAM, K. S.; CHEUNG, B. M. *Haplotypes in the urotensin II gene and urotensin II receptor gene are associated with insulin resistance and impaired glucose tolerance. Peptides*, v. 27, n. 7, p. 1659–1667, 2006.

PALMER, S. C.; MAVRIDIS, D.; NAVARESE, E.; CRAIG, J. C.; TONELLI, M.; SALANTI, G.; WIEBE, N.; RUOSPO, M.; WHEELER, D. C.; STRIPPOLI, G. F. *Comparative efficacy*

and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. **Lancet**, v. 385, n. 9982, p. 2047–2056, 2015.

PARKER, E. D.; LIN, J.; MAHONEY, T.; UME, N.; YANG, G.; GABBAY, R. A.; ELSAYED, N. A.; BANNURU, R. R. *Economic costs of diabetes in the U.S. in 2022*. **Diabetes care**, v. 47, n. 1, p. 26–43, 2024.

PARKER, E. D.; SCHMITZ, K. H.; JACOBS JR, D. R.; DENGEL, D. R.; SCHREINER, P. J. *Physical activity in young adults and incident hypertension over 15 years of follow-up: the CARDIA study*. **Am J Public Health**, v. 97, p. 703–709, 2007.

PATEL, A.; MACMAHON, S.; CHALMERS, J.; NEAL, B.; WOODWARD, M.; BILLOT, L.; HARRAP, S.; POULTER, N.; MARRE, M.; COOPER, M.; GLASZIOU, P.; GROBBEE, D. E.; HAMET, P.; HELLER, S.; LIU, L. S.; MANCIA, G.; MOGENSEN, C. E.; PAN, C. Y.; RODGERS, A.; WILLIAMS, B.; ADVANCE COLLABORATIVE GROUP. *Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial*. **Lancet**, v. 370, p. 829–840, 2007.

PHILLIPS, R. A.; XU, J.; PETERSON, L. E.; ARNOLD, R. M.; DIAMOND, J. A.; SCHUSSHEIM, A. E. *Impact of cardiovascular risk on the relative benefit and harm of intensive treatment of hypertension*. **J Am Coll Cardiol**, v. 71, p. 1601–1610, 2018.

PICKERING, T. *Cardiovascular pathways: socioeconomic status and stress effects on hypertension and cardiovascular function*. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 896, n. 1, p. 262–277, 1999.

PICKERING, T. G. *Mental stress as a causal factor in the development of hypertension and cardiovascular disease*. **Current hypertension reports**, v. 3, n. 3, p. 249–254, 2001.

REAVEN, G. M. *Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences*. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, v. 13, p. 238–243, 2011.

RODACKI, M.; TELES, M.; GABBAY, M.; MONTENEGRO, R.; BERTOLUCI, M. *Classificação do diabetes*. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2023.

SACKS, D. B.; ARNOLD, M.; BAKRIS, G. L.; BRUNS, D. E.; HORVATH, A. R.; LERNMARK, Å.; METZGER, B. E.; NATHAN, D. M.; KIRKMAN, M. S. *Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus*. **Diabetes Care**, v. 46, p. e151–e199, 2023.

SATO, A.; HAYASHI, K.; NARUSE, M.; SARUTA, T. *Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy*. **Hypertension**, v. 41, n. 1, p. 64–68, 2003.

SAVOIA, C.; SCHIFFRIN, E. L. *Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic interventions*. **Clin Sci**, v. 112, p. 375–384, 2007.

SEEMATTER, G.; GUENAT, E.; SCHNEITER, P.; CAYEUX, C.; JÉQUIER, E.; TAPPY, L. *Effects of mental stress on insulin-mediated glucose metabolism and energy expenditure in lean and obese women*. **American journal of physiology. Endocrinology and metabolism**, v. 279, n. 4, p. E799-805, 2000.

SCHIEFFER, B.; LUCHTEFELD, M.; BRAUN, S.; HILFIKER, A.; HILFIKER-KLEINER, D.; DREXLER, H. *Role of NAD(P)H 75. oxidase in angiotensin II-induced JAK/STAT signaling and cytokine induction*. **Circ Res**, v. 87, p. 1195–1201, 2000.

SESSO, H. D.; BURING, J. E.; RIFAI, N.; BLAKE, G. J.; GAZIANO, J. M.; RIDKER, P. M. *C-reactive protein and the risk of developing hypertension*. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 290, n. 22, p. 2945–2951, 2003.

SHARMA, A. M.; ENGELI, S. *The role of renin-angiotensin system blockade in the management of hypertension associated with the cardiometabolic syndrome*. **Journal of the cardiometabolic syndrome**, v. 1, n. 1, p. 29–35, Inverno 2006.

SOUCEK, M.; KÁRA, T. *Stress-induced hypertension and diabetes mellitus*. **Vnitřní lékařství**, v. 47, n. 5, p. 315–319, 2001.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. *Integrative review: what is it? How to do it? Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010.

STUMP, C. S.; CLARK, S. E.; SOWERS, J. R. *Oxidative stress in insulin-resistant conditions: cardiovascular implications*. **Treat Endocrinol**, v. 4, p. 343–351, 2005.

TAUBMAN, M. B.; BERK, B. C.; IZUMO, S.; TSUDA, T.; ALEXANDER, R. W.; NADALGINARD, B. *Angiotensin II induces c-fos mRNA in aortic smooth muscle. Role of Ca²⁺ mobilization and protein kinase C activation*. **J Biol Chem**, v. 264, p. 526–530, 1989.

THOMOPOULOS, C.; PARATI, G.; ZANCHETTI, A. *Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials*. **Journal of hypertension**, v. 35, n. 5, p. 922–944, 2017.

TSO, A. W.; SHAM, P. C.; WAT, N. M.; XU, A.; CHEUNG, B. M.; RONG, R.; FONG, C. H.; XU, J. Y.; CHENG, K. K.; JANUS, E. D.; LAM, K. S. *Polymorphisms of the gene encoding adiponectin and glycaemic outcome of Chinese subjects with impaired glucose tolerance: a 5-year follow-up study*. **Diabetologia**, v. 49, n. 8, p. 1806–1815, 2006.

UNGER, T.; BORGHI, C.; CHARCHAR, F.; KHAN, N. A.; POULTER, N. R.; PRABHAKARAN, D.; RAMIREZ, A.; SCHLAICH, M.; STERGIOU, G. S.; TOMASZEWSKI, M.; WAINFORD, R. D.; WILLIAMS, B.; SCHUTTE, A. E. 2020

*international society of hypertension global hypertension practice guidelines. **Hypertension**, v. 75, n. 6, p. 1334–1357, 2020.*

USHIO-FUKAI, M.; ALEXANDER, R. W.; AKERS, M.; GRIENDLING, K. K. *p38 Mitogen-activated protein kinase is a critical component of the redox- sensitive signaling pathways activated by angiotensin II. Role in vascular smooth muscle cell hypertrophy. **J Biol Chem**, v. 273, p. 15022–15029, 1998.*

WEBER, M. A.; BAKRIS, G. L.; JAMERSON, K.; WEIR, M.; KJELDSEN, S. E.; DEVEREUX, R. B.; VELAZQUEZ, E. J.; DAHLÖF, B.; KELLY, R. Y.; HUA, T. A.; HESTER, A.; PITT, B.; ACCOMPLISH INVESTIGATORS. *Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. **J Am Coll Cardiol**, v. 56, p. 77–85, 2010.*

WEBSTER, R.; SALAM, A.; De SILVA, H. A.; SELAK, V.; STEPIEN, S.; RAJAPAKSE, S.; AMARASEKARA, S.; AMARASENA, N.; BILLOT, L.; DE SILVA, A. P.; FERNANDO, M.; GUGGILLA, R.; JAN, S.; JAYAWARDENA, J.; MAULIK, P. K.; MENDIS, S.; MUNASINGHE, J.; NAIK, N.; PRABHAKARAN, D.; RANASINGHE, G.; THOM, S.; TISSERRA, N.; SENARATNE, V.; WIJEKOON, S.; WIJEYASINGAM, S.; RODGERS, A.; PATEL, A.; TRIUMPH STUDY GROUP. *Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial. **JAMA**, v. 320, p. 566–579, 2018.*

WHELTON, P. K.; CAREY, R. M.; ARONOW, W. S.; CASEY, de Jr; COLLINS, K. J.; DENNISON HIMMELFARB, C.; DePALMA, S. M.; GIDDING, S.; JAMERSON, K. A.; JONES, D. W.; MacLAUGHING, E. J.; MUNTNER, P.; OVBIAGELE, B.; SMITH, S. C. Jr; SPENCER, C. C.; STAFFORD, R. S.; TALER, S. J.; THOMAS, R. J.; WILLIAMS, K. A. Sr; WILLIAMSON, J. D.; WRIGHT, J. T. Jr. *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. **Hypertension**, v. 71, n. 6, 2018.*

WRIGHT, J. T., Jr; WILLIAMSON, J. D.; WHELTON, P. K.; SNYDER, J. K.; SINK, K. M.; ROCCO, M. V.; REBOUSSIN, D. M.; RAHMAN, M.; OPARIL, S.; LEWIS, C. E.; KIMMEL, P. L.; JOHNSON, K. C.; GOFF, D. C. Jr; FINE, L. J.; CUTLER, J. A.; CUSHMAN, W. C.; CHEUNG, A. K.; AMBROSIUS, W. T.; SPRINT RESEARCH GROUP. *A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. **The New England journal of medicine**, v. 374, n. 23, p. 2294, 2016.*

WILLIAMS, B.; MANCIA, G.; SPIERING, W.; AGABITI ROSEI, E.; AZIZI, M.; BURNIER, M.; CLEMENT, D. L.; COCA, A.; De SIMONE, G.; DOMINICZAK, A.; KAHAN, T.; MAHFOUD, F.; REDON, J.; RUILOPE, L.; ZANCHETTI, A.; KERINS, M.; KJELDSEN, S. E.; KREUTZ, R.; LAURENT, S.; LIP, G. Y.; McMANUS, R.; NARKIEWICZ, K.; RUSCHITZKA, F.; SCHMIEDER, R. E.; SHLYAKHTO, E.; TSIIOUFIS, C.; ABOYANS, V.; DESORMAIS, I.; ESC SCIENTIFIC DOCUMENT GROUP. *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. **European heart journal**, v. 39,*

n. 33, p. 3021–3104, 2018.

XITA, N.; TSATSOULIS, A. *Fetal origins of the metabolic syndrome: Origins of metabolic syndrome. Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1205, n. 1, p. 148–155, 2010.

YAMAKAWA, T.; TANAKA, S.; NUMAGUCHI, K.; YAMAKAWA, Y.; MOTLEY, E. D.; ICHIHARA, S.; INAGAMI, T. *Involvement of Rho-kinase in angiotensin II-induced hypertrophy of rat vascular smooth muscle cells. Hypertension*, v. 35, n. 1 Pt 2, p. 313–318, 2000.

YUSUF, S.; TEO, K.; ANDERSON, C.; POGUE, J.; DYAL, L.; COPLAND, I.; SCHUMACHER, H.; DAGENAIS, G.; SLEIGHT, P.; TELMISARTAN RANDOMISED ASSESSMENT STUDY IN ACE INTOLERANT SUBJECTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE (TRANSCEND) INVESTIGATORS. *Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet*, v. 372, p. 1174–1183, 2008a.

YUSUF, S.; TEO, K. K.; POGUE, J.; DYAL, L.; COPLAND, I.; SCHUMACHER, H.; DAGENAIS, G.; SLEIGHT, P.; ANDERSON, C.; ONTARGET INVESTIGATORS. *Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med*, v. 358, n. 15, p. 1547–1559, 2008b.

ZHANG, W.; ZHANG, S.; DENG, Y.; SHOULING, W.; REN, J.; SUN, G.; YANG, J.; JIANG, Y.; XU, X.; WANG, T.; CHEN, Y.; LI, Y.; YAO, L.; LI, D.; WANG, L.; SHEN, X.; YIN, X.; LIU, W.; ZHOU, X.; ZHU, B.; GUO, Z.; LIU, H.; CHEN, X.; FENG, Y.; TIAN, G.; GAO, X.; KARIO, K.; CAI, J.; STEP STUDY GROUP. *Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. N Engl J Med*, v. 385, p. 1268–1279, 2021.

**APÊNDICE A - PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NO DIABETES MELLITUS**

**PPG
DIABETES**
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM
ATENÇÃO E ESTUDO CLÍNICO NO DIABETES



**PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO
E TRATAMENTO DAS
COMPLICAÇÕES DO
DIABETES MELLITUS**

VOLUME 2 – HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA



EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS



LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fisiopatologia da hipertensão arterial nos pacientes com diabetes mellitus.	82
Figura 2 – Fluxograma 1: Rastreio e diagnóstico da hipertensão arterial em pessoas com diabetes mellitus na Atenção Básica.....	103
Figura 3 – Fluxograma 2-A: Tratamento e seguimento da pessoa com diabetes mellitus de acordo com níveis pressóricos na Atenção Primária.....	125
Figura 4 – Fluxograma 2-B: Tratamento e seguimento da hipertensão arterial em pessoas com diabetes mellitus na Atenção Secundária.....	126

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Fatores de risco para desenvolvimento e progressão da hipertensão em pacientes com diabetes mellitus.....	83
Quadro 2 – Possíveis achados no exame físico do paciente com hipertensão.....	84
Quadro 3 – Exames complementares adicionais na avaliação do paciente com hipertensão.....	86
Quadro 4 – Sinais que sugerem hipertensão secundária.....	87
Quadro 5 – Rastreamento de causas secundárias de hipertensão.....	88
Quadro 6 – Classificação da pressão arterial de acordo com os níveis pressóricos pelas sociedades brasileira (SBC) e americana (AHA/ACC) de Cardiologia.....	89
Quadro 7 – Classificação da hipertensão de acordo com o fenótipo.....	90
Quadro 8 – Estratificadores de risco cardiovascular no paciente com diabetes mellitus.....	91
Quadro 9 – Categorias de risco cardiovascular no paciente com diabetes mellitus.....	91
Quadro 10 – Recomendações para aferição da pressão arterial.....	94
Quadro 11 – Tamanho do manguito de acordo com a circunferência do braço do paciente.....	94
Quadro 12 – Correção da pressão arterial aferida de acordo com a circunferência do braço do paciente.....	95
Quadro 13 – Indicações para realização de MAPA e MRPA.....	96
Quadro 14 – Recomendações para adequada realização de MRPA.....	98
Quadro 15 – Diagnóstico de hipertensão arterial de acordo com PA no consultório, MAPA e MRPA.....	99
Quadro 16 – Metas pressóricas de tratamento da hipertensão arterial de acordo com as diferentes sociedades.....	100
Quadro 17 – Metas pressóricas de tratamento da hipertensão arterial em pessoas com diabetes mellitus de acordo com o perfil clínico.....	102
Quadro 18 – Recomendações de mudança do estilo de vida.....	104
Quadro 19 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA).....	108
Quadro 20 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA).....	110
Quadro 21 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos bloqueadores dos canais de cálcio (BCC).....	112
Quadro 22 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos diuréticos.....	115
Quadro 23 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos betabloqueadores (BB).....	118
Quadro 24 – Apresentação comercial, doses, ajustes e características do vasodilatador direto.....	120
Quadro 25 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos simpatolíticos de ação central.....	121
Quadro 26 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos alfabloqueadores.....	123
Quadro 27 – Apresentação comercial, doses, ajustes e características do inibidor direto de renina.....	124

Quadro 28 – Perspectivas no tratamento da hipertensão arterial no diabetes mellitus.....	128
---	-----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	79
2	FISIOPATOLOGIA.....	80
2.1	Causas primárias.....	80
2.2	Causas secundárias	82
3	AVALIAÇÃO INICIAL.....	82
3.1	Anamnese.....	83
3.2	Exame físico.....	83
3.3	Hipotensão ortostática.....	84
3.4	Exames complementares.....	85
3.5	Classificação da hipertensão.....	88
4	AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR.....	90
5	DIAGNÓSTICO.....	92
5.1	Medida da pressão arterial no consultório.....	93
5.1.1	Medição automatizada da pressão arterial.....	95
5.2	Medida da pressão arterial fora do consultório.....	96
6	ALVOS TERAPÊUTICOS.....	99
7	TRATAMENTO.....	103
7.1	Mudança do estilo de vida.....	103
7.2	Terapia medicamentosa.....	104
7.2.1	Número de anti-hipertensivos.....	105
7.2.2	Classes de anti-hipertensivos.....	105
7.2.3	Múltiplas classes de anti-hipertensivos.....	106
7.2.4	Hipertensão resistente.....	106
8	CLASSES DE MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSIVOS.....	106
8.1	Inibidores da enzima conversora de angiotensina.....	106
8.1.1	Mecanismo de ação.....	106
8.1.2	Vantagens.....	107
8.1.3	Desvantagens e efeitos colaterais.....	107

8.2	Bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II.....	109
8.2.1	Mecanismo de ação.....	109
8.2.2	Vantagens.....	109
8.2.3	Desvantagens e efeitos colaterais.....	109
8.3	Bloqueadores dos canais de cálcio.....	110
8.3.1	Mecanismo de ação.....	110
8.3.2	Vantagens.....	111
8.3.3	Desvantagens e efeitos colaterais.....	111
8.4	Diuréticos.....	113
8.4.1	Diuréticos tiazídicos.....	113
8.4.1.1	Mecanismo de ação.....	113
8.4.1.2	Desvantagens e efeitos colaterais.....	113
8.4.2	Diuréticos poupadores de potássio.....	113
8.4.2.1	Mecanismo de ação.....	114
8.4.2.2	Desvantagens e efeitos colaterais.....	114
8.4.3	Diuréticos de alça.....	114
8.4.3.1	Mecanismo de ação.....	114
8.4.3.2	Desvantagens e efeitos colaterais.....	115
8.5	Betabloqueadores.....	116
8.5.1	Mecanismo de ação.....	117
8.5.2	Desvantagens e efeitos colaterais.....	117
8.6	Vasodilatadores de ação direta.....	119
8.6.1	Mecanismo de ação.....	119
8.6.2	Desvantagens e efeitos colaterais.....	119
8.7	Simpatolíticos de ação central.....	120
8.7.1	Mecanismo de ação.....	120
8.7.2	Desvantagens e efeitos colaterais.....	121
8.8	Bloqueadores dos receptores alfa-adrenérgicos.....	121
8.8.1	Mecanismo de ação.....	122
8.8.2	Vantagens.....	122

8.8.3	Desvantagens e efeitos colaterais.....	122
8.9	Inibidores diretos da renina.....	123
8.9.1	Mecanismo de ação.....	123
8.9.2	Desvantagens e efeitos colaterais.....	123
9	PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DO PACIENTE COM DIABETES MELLITUS E HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	127
	REFERÊNCIAS.....	129

1 INTRODUÇÃO

A Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica, multifatorial, não transmissível, caracterizada por níveis elevados, e sustentados, de pressão arterial (PA) (*American College of Cardiology/American Heart Association*, 2017). Em conjunto com o diabetes mellitus (DM), juntamente com outros critérios, compõem o quadro de síndrome metabólica, sendo muito frequente a associação entre essas duas enfermidades. A hipertensão ocorre em cerca de 50 a 80% dos pacientes com DM tipo 2 (DM2) e em 30% dos pacientes com DM tipo 1 (Jia; Sowers, 2021). No Brasil, HAS e DM são doenças com alta prevalência (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2019), sendo a prevalência de HAS relacionada, principalmente, à duração do diabetes, ao controle glicêmico, e à presença e gravidade de doença renal (De Boer *et al.*, 2017; Felício *et al.*, 2010).

A pressão arterial é determinada pelo produto do débito cardíaco e da resistência vascular periférica (RVP). A fisiopatologia da elevação da pressão arterial em pacientes diabéticos é multifatorial. Está relacionada ao aumento da RVP pela lesão endotelial, à expansão do volume intravascular devido à hiperglicemia, às anormalidades no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), bem como à alta prevalência de doença renal desencadeada tanto pela HAS quanto pelo DM (Rodacki; Oliveira; Milech, 2009). A HAS é também fator de risco maior para ocorrência de complicações microvasculares. Numerosos estudos já demonstraram que o tratamento anti-hipertensivo reduz este risco (*ACCORD Study Group*, 2010; Sun; Jiang; Cai, 2021; Nazarzadeh, 2021; Faludi *et al.*, 2017;).

Por ambas as patologias serem fatores de risco independentes para a doença cardiovascular (DCV) - e por esta ser a principal causa de morte destes pacientes - a prevenção primária e secundária são objetivos primordiais do tratamento. Por isso, além de adequado controle de HAS e DM, as sociedades americanas e brasileiras propõem que seja realizado a estratificação de risco cardiovascular destes pacientes, através de scores ou calculadoras que auxiliam a guiar o tratamento da dislipidemia. Existem ferramentas online exclusivas para essa finalidade, como a *Atherosclerotic Cardiovascular disease (ASCVD) Risk Calculator* (disponível online em: tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus). Além de guiar o tratamento de dislipidemia, a Associação Americana de Diabetes (ADA) utiliza-se

dessa classificação também para nortear as metas objetivadas no tratamento da HAS (Barroso *et al.*, 2020; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019; *American Diabetes Association*, 2022).

No Brasil, aproximadamente 32% dos adultos apresentam diagnóstico de HAS, no entanto, o percentual de adultos que autorrelataram hipertensão arterial segundo a Pesquisa Nacional de Saúde de 2019 foi de 23,9%, evidenciando uma falha na educação em saúde destes pacientes (Barroso *et al.*, 2020; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2019). Em termos de custo ao SUS, o manejo da HAS se mostrou mais oneroso que os gastos com obesidade (R\$ 370 milhões) e com o DM (R\$ 1,03 bilhões), com despesas estimadas de R\$ 2,03 bilhões com hospitalizações, procedimentos ambulatoriais e medicamentos (Nilson *et al.*, 2018).

Assim, nota-se a importância da criação de um protocolo que padronize o manejo da HAS em associação com o DM para a atenção primária em saúde (APS), visto que estas condições, por vezes subdiagnosticadas e equivocadamente tratadas, representam não só gastos elevados ao sistema de saúde, mas também um grande impacto na qualidade de vida de seus numerosos portadores.

2 FISIOPATOLOGIA

2.1 CAUSAS PRIMÁRIAS

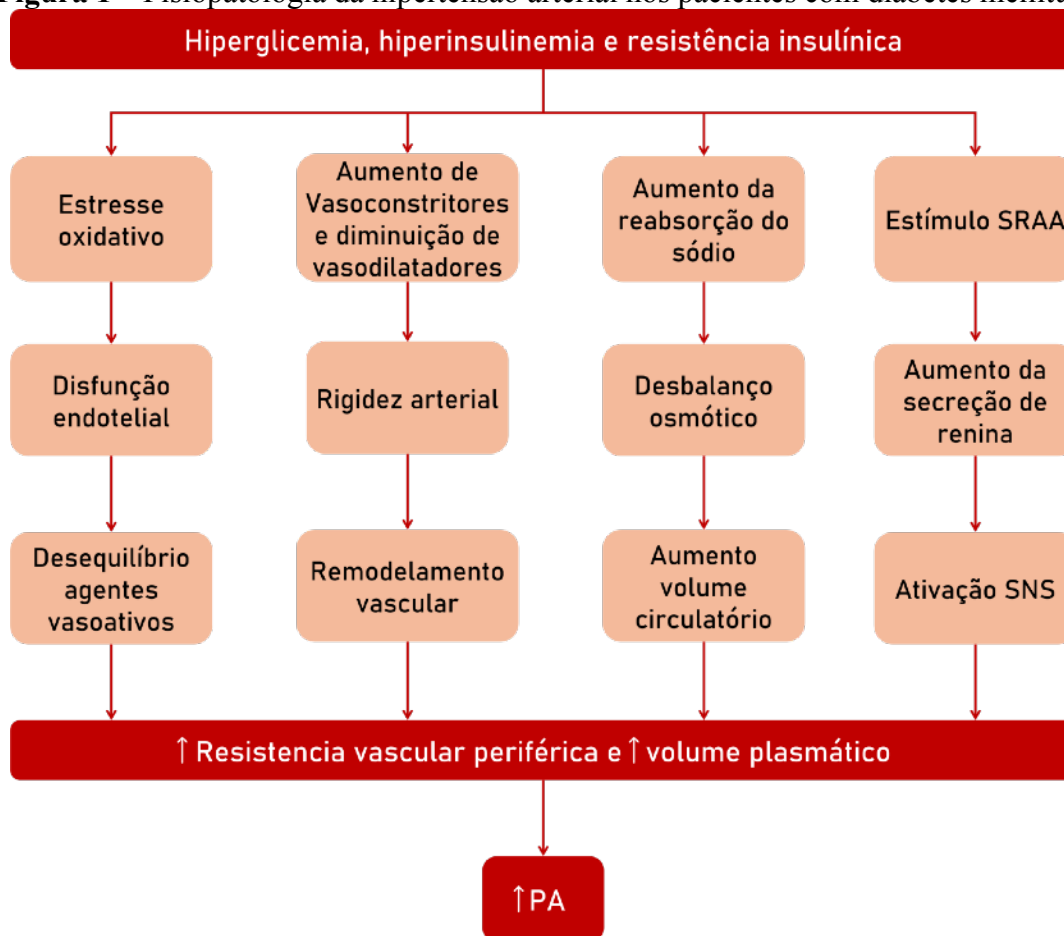
As alterações pressóricas em pacientes diabéticos podem ocorrer por aumentos na resistência vascular periférica, expansão do volume plasmático ou anormalidades no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (Rodacki; Oliveira; Milech, 2009).

A disfunção endotelial induzida pela DM é associada ao aumento da RVP por meio do desequilíbrio entre os fatores vasoconstritores e vasodilatadores, sendo os agentes vasoativos favorecidos (Creager *et al.*, 2003). Isso ocorre, principalmente, pelo estresse oxidativo e pelo acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS), que desencadeiam uma série de reações que culminam na disfunção microvascular e na diminuição do óxido nítrico, predispondo a aterosclerose (Kovacic *et al.*, 2014). Os produtos finais da glicação avançada (AGEs [do inglês, *Advanced Glycation End-products*]), presentes em grande quantidade em estados hiperglicêmicos, são considerados mediadores patogênicos que contribuem direta e

indiretamente a gênese do dano vascular, por meio de ligações ao colágeno e à elastina que alteram a arquitetura do vaso e por meio do acúmulo de superóxidos, respectivamente (Barbosa; Oliveira; Seara, 2008).

Estudos recentes apontam que a hiperinsulinemia e a resistência insulínica, agindo através da estimulação da produção de vasoconstritores, são fatores de risco independentes para o aparecimento de rigidez arterial (Jia; Sowers, 2021). O remodelamento vascular aumenta a RVP e a pressão arterial, mediante o desbalanço de proteínas de suporte da parede arterial que também resultam no enrijecimento do vaso (Zieman; Melenovsky; Kass, 2005). Tal rigidez vascular aumentada no DM reduz a distensibilidade arterial, o que pode contribuir para o aumento da pressão sistólica em detrimento da diastólica, o que está associado a uma maior variabilidade pressórica e maior risco de mortalidade (Cruickshank *et al.*, 2002; Viazzi *et al.*, 2019).

A hiperglicemia ocasiona desbalanço osmótico, favorecendo a passagem de líquido para o lúmen, aumentando o volume circulatório e, conseqüentemente, elevando a pressão arterial. A glicose em excesso no filtrado glomerular é reabsorvida no túbulo proximal, ocasionando também um aumento na reabsorção de sódio que acontece simultaneamente (Jia; Sowers, 2021). Visto que as taxas de excreção e de absorção de sódio (Na⁺) influenciam no volume intravascular, as disfunções nesse mecanismo, comuns em pacientes com DM e com doença renal crônica, podem favorecer o aumento da PA. Além disso, a hiperinsulinemia também estimula o SRAA aumentando a excreção de renina, a qual ativa o sistema nervoso simpático (SNS) e aumenta o volume intravascular, a RVP e, conseqüentemente, a pressão arterial (Seravalle; Grassi, 2016). O SRAA modula a variação diária da pressão arterial por mecanismos que regulam o sódio e a água corporal, o sistema nervoso simpático e o tônus vasomotor. Já o sistema nervoso autônomo (SNA) é responsável por modular a atividade do nó sinusal, dos ventrículos e dos vasos sanguíneos. Em pacientes diabéticos com distúrbios no sistema autonômico, há um progressivo dano na atividade simpática e vagal, com conseqüente predominância da atividade simpática durante o sono e subsequente hipertensão noturna (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019; Spallone, 2018; Felício *et al.*, 2006).

Figura 1 – Fisiopatologia da hipertensão arterial nos pacientes com diabetes mellitus.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

PA: pressão arterial; SNS: sistema nervoso simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

2.2 CAUSAS SECUNDÁRIAS

A hipertensão arterial secundária ocorre por causas específicas, sendo associadas a maior risco cardiovascular e renal, além de maior impacto em órgãos-alvo. As principais causas não endócrinas são: doença renal crônica, hipertensão renovascular, coarctação de aorta e apneia obstrutiva do sono. Já as principais causas relacionadas a distúrbios endócrinos consistem em: hiperaldosteronismo primário, feocromocitoma, hipotireoidismo e hipertireoidismo, hiperparatireoidismo primário e síndrome de Cushing (Barroso *et al.*, 2020).

3 AVALIAÇÃO INICIAL

A maioria dos pacientes com HAS são assintomáticos, porém alguns sintomas podem estar presentes quando há lesões clínicas de órgãos-alvo (LOA). A avaliação inicial consiste

em confirmar o diagnóstico, através da aferição da pressão arterial dentro do consultório ou fora (MAPA/MRPA), estratificação do risco cardiovascular, procura por sinais e sintomas de lesões de órgão-alvo, além de outras doenças associadas. Deve-se atentar para pacientes que possuem predisposição para desenvolver a doença, que devem ser identificados em uma anamnese detalhada e exame físico completo (Barroso *et al.*, 2020).

Quadro 1 – Fatores de risco para desenvolvimento e progressão da hipertensão em pacientes com diabetes mellitus.

Desenvolvimento	Progressão
História familiar de DCV	Duração do diabetes
Idade > 60 anos	Obesidade/Sobrepeso
Obesidade/Sobrepeso	Dislipidemia
Ingestão elevada de sódio	Tabagismo
Sedentarismo	HF de doença coronariana precoce
Ingestão de álcool	DRC
Baixa condição socioeconômica	Albuminúria
Dislipidemia	
Intolerância à glicose ou Diabetes Mellitus	
Síndrome metabólica	
Doença arterial periférica	

Fonte: Adaptado de Sociedade Brasileira de Cardiologia (2021) e *American Diabetes Association* (2022).
DCV: doença cardiovascular; DRC: doença renal crônica; HF: história familiar.

3.1 ANAMNESE

A anamnese deve estar voltada para a identificação de fatores de risco cardiovasculares e renais, história familiar de DCV, pesquisa de lesões de órgãos-alvo, subclínicas ou clínicas, e de comorbidades associadas, e estratificação do risco cardiovascular. Além disso, aspectos biopsicossociais, culturais e socioeconômicos devem ser avaliados com o intuito de reconhecer possíveis obstáculos para a adesão medicamentosa e observar o paciente como um todo. Ademais, é importante ter conhecimento do uso de outros medicamentos, drogas e alimentos que possam interferir na PA, assim como ampliar a investigação na suspeita de causas secundárias de HA (Barroso *et al.*, 2020).

3.2 EXAME FÍSICO

Além da medida adequada da PA e da frequência cardíaca, o principal objetivo do exame físico deve ser a busca por LOA, sinais de doença cardiovascular estabelecida e sinais que possam sugerir causas secundárias de hipertensão.

Quadro 2 – Possíveis achados no exame físico do paciente com hipertensão.

Exame Físico e Achados	
Geral	Aferição da pressão arterial Peso, altura, IMC, circunferência abdominal
Sinais de lesão de órgãos-alvo	SNC: déficits motores ou sensoriais Cervical: palpação e ausculta de artérias carótidas, estase jugular e palpação de tireoide Retina: lesões à fundoscopia, estreitamento arteriolar, cruzamentos arteriovenosos patológicos, hemorragias, exsudatos e papiledema Artérias: ausência de pulsos, assimetrias ou reduções, lesões cutâneas, sopros Coração: desvio do ictus, presença de B3 ou B4, sopros, arritmias, edema periférico, crepitações pulmonares Extremidades: edema, pulsos em membros superiores e inferiores
Sinais que sugerem causas secundárias	Obesidade central, fácies de lua cheia, gordura supraclavicular, estrias violáceas > 1cm, hirsutismo (síndrome de Cushing) Palpação abdominal: rins aumentados (rim policístico) Sopros abdominais ou torácicos (renovascular, coartação de aorta, doença da aorta ou ramos) Pulsos femorais diminuídos (coartação de aorta, doença da aorta ou ramos) Diferença da PA nos braços (coartação de aorta e estenose de subclávia) Tremor fino, pele úmida e quente, bócio, mixedema pré-tibial (hipertireoidismo) Pele fria, edema palpebral, bócio, reflexo de aquileu retardado (hipotireoidismo) Sinal de Trousseau, sinal de Chvostek, arritmias (hiperaldosteronismo primário) Deformações ósseas (hiperparatireodismo primário)

Fonte: Adaptado de Barroso *et al.* (2021) e Whelton *et al.* (2017).

IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial; SNC: sistema nervoso central.

3.3 HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA

Hipotensão ortostática (HO) é definida como é definida como uma redução na PAS $\geq$ 20 mmHg ou na PAD $\geq$ 10 mmHg medida dentro do 3 minuto após o paciente ficar em ortostase. Esse fenômeno pode ocorrer por disfunções autonômicas, diminuição significativa no volume intravascular, ou como efeito adverso de medicamentos como anti-hipertensivos, ocasionando inadequada resposta de vasoconstrição e na frequência cardíaca. Essa enfermidade encontra-se principalmente em idosos, em virtude do aumento da rigidez arterial

e diminuição da sensibilidade de barorreceptores, pacientes com disautonomia e pacientes diabéticos. A presença de neuropatia autonômica é uma importante causa de HO em pacientes com diabetes (Tzur; Izhakian; Gorelik, 2019; Barroso *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2017).

A hipotensão ortostática pode-se apresentar de forma assintomática ou sintomática, causando tonturas, vertigens, cefaleia, síncope, dores musculares no pescoço e nos ombros e, em casos especiais, angina (Tzur; Izhakian; Gorelik, 2019). Ensaios clínico e revisões sistemáticas mostraram que a HO é relativamente comum em pacientes com DM e hipertensão, principalmente do tipo 2, e associa-se a um aumento do risco cardiovascular, insuficiência cardíaca e morbimortalidade, sendo necessária sua correta avaliação com identificação de fatores de risco, como HbA1c alterada e presença de doença renal diabética, e diagnóstico para o adequado manejo desses pacientes. Ademais, a utilização de metas mais rígidas de pressão arterial comparadas a metas mais flexíveis não demonstrou associação com a presença de HO (Zhou *et al.*, 2017; Fleg *et al.*, 2016; Gaspar *et al.*, 2016).

3.4 EXAMES COMPLEMENTARES

A avaliação complementar no paciente hipertenso visa a detecção de lesões clínicas ou subclínicas em órgãos-alvo, além de fornecer informações adicionais que serão utilizadas na estratificação do risco cardiovascular deste paciente (Barroso *et al.*, 2020).

A avaliação propedêutica básica deve ser solicitada a todos os pacientes com diagnóstico de hipertensão e diabetes, sendo recomendados os seguintes exames:

- Potássio plasmático
- Ácido úrico plasmático
- Creatinina plasmática
- Glicemia de jejum
- Perfil lipídico (colesterol total, HDLc, LDLc e triglicerídeos)
- Exame de urina EAS
- Albuminúria
- Eletrocardiograma convencional
- Índice tornozelo-braquial
- Fundoscopia

- Retinografia anual

Para complementar a avaliação da função renal, deve-se realizar o cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG), preferencialmente pelo *Chronic Kidney Diseases Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (Levey *et al.*, 2009). Além disso, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2020) recomenda a investigação da razão proteinúria/creatininúria. A interpretação desses resultados deve ser realizada de acordo com as recomendações da *Kidney Diseases Improving Global Outcomes* (KDIGO), levando em consideração a albuminúria e a TFG para classificação e prognóstico da doença renal crônica (Cheung *et al.*, 2021; Barroso *et al.*, 2020).

Além disso, outros exames podem ser solicitados de forma individualizada e de acordo com o perfil clínico de cada paciente. Os exames mais solicitados e suas indicações estão descritos no quadro abaixo:

Quadro 3 – Exames complementares adicionais na avaliação do paciente com hipertensão.

Exames	Indicações
Radiografia de tórax	Suspeita clínica de acometimento cardíaco e/ou pulmonar Suspeita de acometimento de aorta na ausência de ecocardiograma
Ecocardiograma	Suspeita eletrocardiográfica de hipertrofia do ventrículo esquerdo Suspeita clínica de insuficiência cardíaca
Albuminúria	Útil em hipertensos com diabetes, síndrome metabólica ou com dois ou mais fatores de risco para prevenção de eventos cardiovasculares fatais e não fatais e classificação da doença renal crônica
Ultrassonografia de carótidas	Indicado na presença de sopro carotídeo, sinais de doença cerebrovascular ou presença de doença aterosclerótica em outros territórios Valores de Espessura Íntima/Média (EIM) > 0,9 mm têm sido considerados como anormais, assim como o encontro de placas ateroscleróticas
Ultrassonografia renal com Doppler	Indicado em pacientes com massas abdominais ou sopro abdominal
Teste ergométrico	Suspeita de doença coronária estável, DM ou antecedente familiar para doença coronária em pacientes com HAS controlada
Medida da velocidade da onda de pulso (VOP)	Indicada em hipertensos de baixo e médio risco para avaliar rigidez arterial VOP com valores > 10m/s são considerados anormais na população em geral, porém existem valores de referência ajustados para idade e sexo
RM do cérebro	Indicada para pacientes com distúrbios cognitivos e demência para detectar infartos silenciosos e micro-hemorragias

Fonte: Adaptado de Barroso *et al.* (2021).

DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; RM: ressonância magnética.

Ademais, em caso de suspeita de HAS secundária, outros exames devem ser solicitados (Quadro 4).

Quadro 4 – Sinais que sugerem hipertensão secundária.

Sinais sugestivos de HAS secundária
HAS de difícil controle
Piora rápida da PA em paciente previamente bem controlado
Piora da função renal após início do tratamento do IECA
Diagnóstico antes dos 30 anos em pacientes de baixo risco
Início antes da puberdade
HAS maligna ou acelerada
HAS associada a hipocalemia ou alcalose metabólica
Assimetria ou ausência de pulsos em MMII

Fonte: Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes (2022).

HAS: hipertensão arterial sistêmica; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; MMII: membros inferiores; PA: pressão arterial.

Quadro 5 – Rastreio de causas secundárias de hipertensão.

Causa	Sinais e sintomas	Exames de rastreio
Doença renal crônica	Hematuria, noctúria, poliúria, albuminúria, creatinina elevada, TFG < 60mL/min	Creatinina sérica Relação albumina/creatinina urinária Exame de urina rotina Ultrassonografia renal
Hipertensão Renovascular	Hipertensão grave, recente ou de início súbito, redução persistente e progressiva na TFG, insuficiência cardíaca congestiva	Ecodoppler ou angiorressonância de artérias renais
Coarctação de Aorta	Hipertensão resistente, cefaleia, dissecção de aorta, pressão arterial > nos membros superiores do que nos inferiores, ausência ou diminuição de pulsos femorais, sopro sistólico	Ecocardiograma Radiografia de tórax se ecocardiograma não estiver disponível
Apneia Obstrutiva do Sono	Hipertensão sustentada, roncos e sufocamento, sono irregular, sonolência diurna excessiva	Questionário de Berlim Oximetria noturna Polissonografia
Hiperaldosteronismo Primário	HAS associada à hipocalemia, espontânea ou induzida por diuréticos; resistente ao tratamento; em pacientes com incidentaloma adrenal, apneia do sono, fibrilação atrial ou história familiar de HAS com início precoce Presença de parestesias, poliúria, fraqueza	Potássio sérico, relação aldosterona/renina
Feocromocitoma	Hipertensão sustentada ou paroxística, cefaleia, palpitações, sudorese, cefaleia, tremores	Metanefrinas urinárias em 24 horas Catecolaminas plasmáticas
Hipotireoidismo	Pele seca, queda de cabelo, intolerância ao frio, constipação, rouquidão, ganho de peso, sonolência	TSH, T4L
Hipertireoidismo	Pele quente e úmida, intolerância ao calor, agitação, tremores, insônia, perda de peso, diarreia	TSH, T4L
Hiperparatireoidismo primário	Osteopenia, osteoporose, dor óssea e articular, nefrolitíase, calcificações valvares e vasculares, constipação, fraqueza, fadiga, miopatia proximal	Cálcio sérico Fosfato sérico PTH
Síndrome de Cushing	Rápido ganho de peso com distribuição central, fragilidade cutânea, estrias violáceas, fraqueza e atrofia da musculatura proximal, dislipidemia, hiperglicemia	Cortisol livre urinário (2 dosagens) Cortisol salivar noturno entre 23 horas e meia-noite Teste de supressão com dexametasona de 1 mg

Fonte: Adaptado de Whelton *et al.* (2017).

HAS: hipertensão arterial sistêmica; PTH: paratormônio; TFG: taxa de filtração glomerular; TSH: hormônio estimulante da tireóide; T4L: tetraiodotironina livre.

3.5 CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO

Segundo as atuais diretrizes da SBC e ADA, a hipertensão é definida por níveis pressóricos de PAS $\geq$ 140 mmHg e/ou PAD $\geq$ 90 mmHg, quando utilizadas medidas ambulatoriais para diagnóstico. Já a diretriz da AHA/ACC define como hipertensão PAS $\geq$

130 mmHg e/ou PAD $\geq$ 80 mmHg. No quadro 6, são apresentadas as diferentes formas de classificar a pressão arterial de acordo com as diretrizes da SBC (Barroso *et al.*, 2020) e da AHA/ACC (Whelton *et al.*, 2017).

Quadro 6 – Classificação da pressão arterial de acordo com os níveis pressóricos pelas sociedades brasileira (SBC) e americana (AHA/ACC) de Cardiologia.

Classificação	SBC (2020)			Classificação	AHA/ACC (2017)		
	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)		PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA ótima	< 120	e	< 80	Normal	< 120	e	< 80
PA normal	120-129	e/ou	80-84	Elevada	120-129	e	< 80
Pré-hipertensão	130-139	e/ou	85-89	HA estágio 1	130-139	ou	80-89
HA estágio 1	140-159	e/ou	90-99	HA estágio 2	$\geq$ 140	ou	$\geq$ 90
HA estágio 2	160-179	e/ou	100-109				
HA estágio 3	$\geq$ 180	e/ou	$\geq$ 110				

Fonte: Barroso *et al.* (2021) e Whelton *et al.* (2017).

AHA/ACC: *American Heart Association/American College of Cardiology*; HA: hipertensão arterial; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Existem ainda dois efeitos que podem dificultar o diagnóstico correto da hipertensão arterial, sendo necessários exames complementares, como MRPA ou MAPA, para confirmação ou exclusão do diagnóstico. Esses efeitos se baseiam na diferença entre as medidas verificadas no consultório e aquelas realizadas fora dele. Diferenças $\geq$ 15 mmHg na PAS e/ou 9 mmHg na PAD são denominadas efeito do avental branco, enquanto $\leq$ -1 mmHg na PAS e/ou na PAD corresponde ao efeito de mascaramento (Barroso *et al.*, 2020).

Ademais, é possível classificar o fenótipo da hipertensão, levando em conta os resultados de medidas fora do consultório (MRPA e MAPA) e a presença ou ausência de tratamento e dos efeitos descritos acima. O quadro 8 mostra a classificação de acordo com os possíveis fenótipos.

Quadro 7 – Classificação da hipertensão de acordo com o fenótipo.

Classificação	Em tratamento?	MRPA e/ou MAPA	PA no consultório
Hipertensão do avental branco	Não	Normal	Anormal
Hipertensão mascarada		Anormal	Normal
Hipertensão sustentada	Sim	Anormal	Anormal

Fonte: Adaptado de Barroso *et al.* (2021).

MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; MRPA: monitorização residencial da pressão arterial; PA: pressão arterial.

Em pacientes com diabetes, a presença de hipertensão mascarada é mais frequente que a do avental branco, embora ambas estejam relacionadas ao aumento do risco cardiovascular (Head *et al.*, 2019; Kushiro *et al.*, 2017). Além disso, em pacientes sem diabetes, a presença de hipertensão mascarada e a hipertensão do jaleco branco foi associada a um risco maior de resultados alterados de glicemia e desenvolvimento da doença (Mancia *et al.*, 2009).

4 AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

A SBD recomenda que a estratificação de risco cardiovascular em pacientes adultos com DM1 e DM2 deve ser dividida em 4 categorias: risco baixo, risco intermediário, risco alto e risco muito alto (Quadro 8). Essa estratificação leva em consideração a idade dos pacientes e a presença de estratificadores de risco, divididos em estratificador de alto risco (EAR) ou de muito alto risco (EMAR), descritos no quadro 9. Além desses, os estratificadores renais, também divididos em alto e muito alto risco, são utilizados para avaliação do risco cardiovascular (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022).

Quadro 8 – Estratificadores de risco cardiovascular no paciente com diabetes mellitus.

Estratificadores	
Alto Risco (EAR)	Muito Alto Risco (EMAR)
Tradicionais: • DM2 > 10 anos • HF de doença arterial coronária prematura • Síndrome metabólica definida pelo IDF • HAS • Tabagismo ativo (último episódio há menos de 1 ano) • NAC incipiente • Retinopatia diabética não proliferativa leve	Prevenção primária • > 3 EAR • DM1 > 20 anos diagnosticado após os 18 anos • Estenose > 50% em qualquer território vascular • Doença renal estratificada como muito alto risco de acordo com a KDIGO (2022) • Hipercolesterolemia grave • NAC instalada • Retinopatia diabética não proliferativa moderada-severa ou severa, proliferativa ou evidência de progressão
Doença renal estratificada como risco alto de acordo com a KDIGO (2022) Doença aterosclerótica subclínica • Escore de cálcio coronário > 10 U Agatston • Placa carótida (EIM > 1,5 mm) • Angiotomografia coronária com placa aterosclerótica • Aneurisma da aorta abdominal	Prevenção secundária • Síndrome coronariana aguda: IAM ou angina instável • Infarto agudo do miocárdio antigo ou angina estável • AVC aterotrombótico ou AIT • Revascularização coronariana, carotídea, renal ou periférica • Insuficiência vascular periférica ou amputação de membros

Fonte: Adaptado de Bertoluci *et al.* (2017).

AIT: ataque isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; DM2: diabetes melitus tipo 2; EAR: estratificador de alto risco; EIM: espessura íntima/média; EMAR: estratificador de muito alto risco; HAS: hipertensão arterial sistêmica; HF: história familiar; IAM: infarto agudo do miocárdio; IDF: *International Diabetes Federation*; KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; NAC: neuropatia autonômica cardiovascular; U: unidade.

Quadro 9 – Categorias de risco cardiovascular no paciente com diabetes mellitus.

Categorias de risco	Taxa de eventos CV ao ano	Idade		Condição
		DM1	DM2	
Baixo	< 1 %	Usar calculadora <i>Steno</i> * se DM1 < 20 anos de duração	Homens < 38 anos Mulheres < 46 anos	Sem EAR ou EMAR
Intermediário	1-2%		Homens 38-49 anos Mulheres 46-56 anos	
Alto	2-3%		Homem > 50 anos Mulheres > 56 anos	
		Qualquer idade		Apresentam até 2 EAR
Muito alto	> 3%	Qualquer idade		Pelo menos 1 EMAR Ou > 3 EAR

Fonte: Adaptado de Izar *et al.* (2022).

CV: cardiovascular; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EAR: estratificador de alto risco; EMAR: estratificador de muito alto risco. *<https://steno.shinyapps.io/T1RiskEngine/>.

Em pacientes com DM2, as categorias baixo e intermediário são diferenciadas pela idade do paciente, enquanto a categoria alta depende tanto da idade isoladamente (homens >

50 anos e mulheres > 56 anos) quanto pela presença de no máximo 2 estratificadores de risco em qualquer idade. O risco muito alto independe da idade, tanto para DM1 quanto para DM2, sendo os únicos fatores determinantes a presença de > 3 EAR ou a presença de 1 EMAR (Quadro 8).

Pacientes com DM1 com duração da doença < 20 anos e sem nenhum estratificador, o risco cardiovascular deve ser calculado a partir da calculadora *Steno T1 Risk Engine* (disponível no link: <https://steno.shinyapps.io/T1RiskEngine/>). Essa calculadora tem utilidade tanto para categorização do risco cardiovascular em 10 anos quanto para o risco de desenvolvimento da doença renal crônica estágio V em 5 anos (Vistisen *et al.*, 2016; Vistisen *et al.*, 2021).

Já a ADA recomenda que a avaliação do risco cardiovascular seja realizada a partir da calculadora de risco para doença aterosclerótica cardiovascular (do inglês *Atherosclerotic cardiovascular disease risk calculator*, disponível online em: <https://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/>), que estima o risco de um evento cardiovascular em 10 anos (American Diabetes Association, 2022; Muntner *et al.*, 2014). Embora essa calculadora não utilize a duração do diabetes ou a presença de suas complicações como fatores de risco, não foram encontradas diferenças na estimativa do risco geral entre pacientes com diabetes e sem diabetes, o que torna seu uso seguro nesta população (American Diabetes Association, 2022). Entretanto, esta é uma ferramenta limitada, podendo ser utilizada somente em pacientes sem doença CDV estabelecida.

Em relação a diretriz da SBC, a presença de diabetes mellitus já caracteriza o paciente como alto risco cardiovascular independe do nível pressórico (Barroso *et al.*, 2020).

5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito a partir da aferição da pressão arterial que deve ser realizada em todas as consultas. A hipertensão arterial é definida por aumento sustentado nos níveis pressóricos maior ou igual a 130/80 mmHg, de acordo com a ADA, e maior ou igual a 140/90 mmHg, de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), comprovado por múltiplas aferições em pelo menos duas consultas. Caso a PA seja maior ou igual a 180/100 mmHg, de acordo com a ADA, e maior ou igual a 180/110 mmHg, de acordo com a SBC, em

pacientes com doença cardiovascular comprovada ou que apresentem lesões de órgãos-alvo, o diagnóstico de hipertensão pode ser realizado em apenas uma consulta (*American Diabetes Association*, 2022; Barroso *et al*, 2020). As visitas e medidas de PA posteriores ao diagnóstico serão realizadas de acordo com a classificação da PA.

Em jovens portadores de diabetes, a PA deve ser aferida em toda consulta com manguito adequado e normalizada para sexo, altura e idade (disponível no link: <https://www.merckmanuals.com/professional/pediatrics/hypertension-in-children/hypertension-in-children#v54264182>). A PA elevada deverá ser confirmada em outros dois dias. A HAS será definida por uma PA média sistólica ou diastólica > percentil 95 para sexo, idade e altura, com limite superior da normalidade entre os percentuais 90 e 95 (Shah *et al.*, 2022).

5.1 MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL NO CONSULTÓRIO

A aferição da pressão arterial no paciente diabético deve ser realizada por um profissional treinado, seguindo recomendações para que a medida seja obtida de forma adequada e com acurácia (*American Diabetes Association*, 2022; Whelton *et al.*, 2017) (Quadro 10). O equipamento mais utilizado na prática clínica é o esfigmomanômetro oscilométrico ou auscultatório devidamente validado e calibrado, anualmente e a cada 6 meses, respectivamente.

Em pacientes diabéticos e hipertensos recomenda-se também a aferição da pressão arterial ortostática, realizada em 1 e 3 minutos após levantar (*American Diabetes Association*, 2022).

Quadro 10 – Recomendações para aferição da pressão arterial.

Preparo do paciente	• Manter o paciente em repouso por pelo menos 5 minutos em ambiente silencioso confortável • As palmas das mãos devem estar voltadas para cima, as costas devem estar apoiadas na cadeira, as pernas descruzadas e os pés apoiados no chão • Explicar o procedimento ao paciente, esclarecendo possíveis dúvidas • Orientá-lo a não conversar durante a aferição • Remover roupas que estejam cobrindo o local da aferição
Perguntas ao paciente antes da aferição	Garantir que o paciente: • Não está com a bexiga cheia • Não praticou exercícios físicos há, pelo menos, 60 minutos • Não ingeriu bebidas alcoólicas, café ou alimentos • Não fumou nos 30 minutos anteriores
Manguito	• Determinar circunferência do braço no ponto médio entre o acrômio e o olécrano • Selecionar o manguito de tamanho adequado ao braço do paciente • Posicioná-lo na altura do coração
Medidas	• Avaliar a PA nos dois braços na primeira consulta, utilizar o braço com maior valor da PA em visitas subsequentes • Realizar 3 medidas da PA com intervalo de 1 a 2 minutos entre elas • Caso as primeiras medidas difiram em > 10 mmHg, realizar medidas adicionais • Registrar no prontuário a média entre as duas últimas leituras da PA e o braço em que foi realizado
Frequência Cardíaca	• Medir frequência cardíaca de preferência através da palpação do pulso para excluir arritmias
Pressão Ortostática	• Medir PA em decúbito dorsal, após repouso por 5 minutos • Posteriormente medir a PA 1 a 3 minutos após a pessoa ficar em pé • Realizar rastreio de hipotensão ortostática na primeira consulta e nas posteriores em caso de idosos, disautônômicos e em uso de anti-hipertensivo

Fonte: Adaptado de Barroso *et al.* (2021).

PA: pressão arterial.

Quadro 11 – Tamanho do manguito de acordo com a circunferência do braço do paciente.

Circunferência do braço	Denominação do manguito	Largura do manguito
22-26 cm	adulto pequeno	10 cm
27-34 cm	adulto	13 cm
35-44 cm	adulto grande	16 cm
45-52 cm	coxa	20 cm

Fonte: Adaptado de Barroso *et al.* (2021).

Quadro 12 – Correção da pressão arterial aferida de acordo com a circunferência do braço do paciente.

Circunferência (cm)	Fator de correção (mmHg)	
	PAS	PAD
26	5	3
28	3	2
30	0	0
32	-2	-1
34	-6	-4
36	-6	-4
38	-8	-6
40	-10	-7
42	-12	-9
44	-14	-10
46	-16	-11
48	-18	-13

Fonte: Adaptado de Malachias *et al.* (2016).

PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

5.1.1 Medição automatizada da pressão arterial

Atualmente, os aparelhos oscilométricos são mais recomendados na aferição da PA devido suas vantagens sobre o método tradicional, que incluem maior acurácia e menor suscetibilidade ao efeito do jaleco branco, além de terem sido utilizados em dois grandes ensaios clínicos que avaliaram o controle da pressão arterial, ACCORD e SPRINT (Barroso *et al.*, 2022; Leung *et al.*, 2017; ACCORD Study Group, 2010; SPRINT Research Group, 2015). As PA sistólica e diastólica são calculadas através de um algoritmo alimentado com dados recebidos por um sensor de pressão eletrônico que percebe as oscilações da pressão arterial, insuflando e desinsuflando o manguito automaticamente. Esse método pode ser realizado tanto com o paciente no consultório médico quanto com o paciente sozinho em uma sala destinada à medição da PA sem a presença do profissional de saúde. Em ambos os casos, deve-se seguir as recomendações de preparo do paciente para que haja maior acurácia no resultado (Roerecke; Kaczorowski; Myers, 2019; Sharman *et al.*, 2022).

5.2 MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL FORA DO CONSULTÓRIO

Além da PA medida no consultório, a HAS pode ser diagnosticada pelo uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) ou pela Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA), ambas utilizadas de acordo com suas indicações sintetizadas no Quadro 13 (Barroso *et al.*, 2022).

Quadro 13 – Indicações para realização de MAPA e MRPA.

Indicações clínicas para MAPA ou MRPA	Indicações específicas para MAPA
Suspeita de hipertensão do avental branco - HAS estágio 1 no consultório - PA alta no consultório em indivíduos assintomáticos sem LOA e com baixo RCV total Suspeita de hipertensão mascarada - Pré-hipertensão no consultório - PA normal no consultório em pacientes com LOA ou com alto RCV Avaliação do controle da HA Resposta exacerbada da PA ao exercício Confirmação de hipertensão resistente Grande variabilidade no consultório Identificação do EAB em hipertensos	Discordância importante entre PA no consultório e em casa Avaliação do descenso durante o sono à suspeita de HA ou falta de queda da PA durante o sono (habitual em pessoas com apneia do sono, DRC ou diabetes) Avaliação da variabilidade da PA Avaliar hipotensão postural, pós-prandial, na sesta ou induzida por fármacos

Fonte: Adaptado de Barroso *et al.* (2021).

EAB: efeito do jaleco branco; DRC: doença renal crônica; HA: hipertensão arterial; LOA: lesão de órgão-alvo; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; MRPA: monitorização residencial da pressão arterial; PA: pressão arterial; RCV: risco cardiovascular.

A MAPA é realizada pelo método oscilométrico com monitor portátil instalado no período da manhã e retirado após 24 horas, durante esse período é obtido o registro indireto e intermitente da PA. Além disso, possibilita a avaliação de alterações no ciclo circadiano e no ascenso e descenso noturno. Esse método é considerado padrão-ouro para o diagnóstico de hipertensão, oferecendo boa reprodutibilidade dos valores de PA (Felício *et al.*, 2006;), além de ser considerado ótimo preditor de futuros eventos cardiovasculares quando comparado ao método de aferição no consultório (Whelton *et al.*, 2017). Entretanto, ele nem sempre está disponível devido ao seu custo e sua disponibilidade limitada (Barroso *et al.*, 2022).

Para realização da MAPA, o paciente deve ser orientado a manter suas atividades habituais e anotá-las em um diário, com horário e descrição de cada atividade realizada. O dispositivo é programado para realizar uma medida de PA a cada 15 ou 30 minutos durante o dia e a cada 30-60 minutos durante o sono, sendo estabelecida a média pressórica sistólica e

diastólica durante cada hora, no período de vigília, durante o sono e nas 24 horas. Além disso, é possível avaliar o descenso noturno, calculado pela fórmula: $\text{descenso noturno (\%)} = (\text{média da PA sistólica na vigília} - \text{média PA sistólica durante o sono}) \times 100 / \text{média da PA sistólica na vigília}$ (Felício *et al.*, 2007). Pacientes com descenso noturno dentro dos valores de referência são chamados de “*dippers*” (queda de 10-20% da PA durante a noite), enquanto os que possuem descenso noturno menor são chamados de “*non-dippers*” (queda de 0-10% da PA durante a noite). Os pacientes que possuem PA noturna mais elevada comparada ao período diurno são chamados de “*risers/inverse dippers*” e possuem mais risco de desenvolver doenças cardiovasculares (Barroso *et al.*, 2020; Nobre *et al.*, 2018).

A MRPA é recomendada para realização de registros da PA por um longo período de tempo. Deve ser realizada por um indivíduo treinado, podendo ser o paciente ou qualquer outra pessoa, com equipamento validado, calibrado e com memória suficiente para armazenamentos dos dados no equipamento. Sua principal diferença para a automedida da pressão arterial (AMPA), é o seguimento de um protocolo estabelecido e normatizado, com medidas sistemáticas da PA. A MRPA também utiliza aparelhos automáticos pelo método oscilométrico (Nobre *et al.*, 2018).

Para a realização de um exame válido e fidedigno, é recomendado o seguimento das mesmas etapas iniciais da medição dentro do consultório (Quadro 8), com exceção da medida da pressão ortostática e da frequência cardíaca pela palpação de pulso. Além disso, o profissional de orientar o paciente quanto a variação e presença de valores mais baixos de PA fora do consultório; orientar a realização de medidas nos dias e horários recomendados, sem alteração da rotina diária; reforçar que é proibido medir a PA de outras pessoas durante a MRPA, pois invalidará o exame; e orientar o paciente a não modificar o esquema terapêutico de acordo com as medidas observadas ao longo do exame (Nobre *et al.*, 2018).

Não há consenso entre as diferentes diretrizes sobre qual protocolo deverá ser empregado, sendo os diferentes protocolos adequados para a MRPA (Barroso *et al.*, 2020; Nobre *et al.*, 2018; Whelton *et al.*, 2017). No quadro abaixo estão as recomendações da 4ª Diretriz de Monitorização Residencial da Pressão Arterial para realização adequada deste método:

Quadro 14 – Recomendações para adequada realização de MRPA.

	Recomendações
Horário das medidas	• Pela manhã • Ao entardecer/anoitecer
Número de medidas	• 3 medidas pela manhã • 3 medidas ao entardecer/anoitecer • Realizar intervalo de 1 minutos entre as medidas
Exclusão de medidas	• Devem ser excluídas medidas discrepantes, como PAD > 140 mmHg e < 40 mmHg, PAS < 70 mmHg e > 250 mmHg, assim como pressão de pulso < 20 mmHg ou > 100 mmHg, contanto que não exista razão clínica para mantê-las
Período de verificação	• No mínimo 5 dias
Primeiros dias	• No primeiro dia deve-se ter as medidas do consultório e as medidas realizadas no período da noite em domicílio • As medidas do primeiro dia devem ser excluídas

Fonte: Adaptado de 4ª Diretriz de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (2018).

PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

Apesar de os dois métodos serem recomendados para diagnóstico da hipertensão arterial fora do consultório, o papel da MAPA como preditor doenças cardiovasculares e com alto valor prognóstico está mais estabelecido do que a MRPA (Dolan *et al.*, 2005; Chiriaco *et al.*, 2022; Geijerstam, 2022 *et al.*; Salles *et al.*, 2013). Em pacientes com diabetes, estudos populacionais encontraram alta prevalência de hipertensão mascarada em pacientes com alterações glicêmicas, além de uma associação inversa entre o efeito do avental branco e a HbA1c (Geijerstam *et al.*, 2022). Adicionalmente, Chiriaco *et al.* (2022), em estudo retrospectivo longitudinal com período de 21 anos, avaliou o valor prognóstico da MAPA em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2, observando que a presença de “reverse dipping” foi associada a uma maior prevalência de neuropatia cardiovascular autonômica, doença renal crônica, hipertrofia do ventrículo esquerdo e hipertensão sustentada, além de um aumento dobrado no risco de mortalidade global.

Ademais, Franklin *et al.* (2013), em estudo utilizando a *International Database on Ambulatory Blood Pressure in relation to Cardiovascular Outcomes* (IDACO) observou que cerca de 30% dos pacientes com diabetes possuíam HM não controlada, sugerindo que o seguimento com MAPA e MRPA nos pacientes com DM deve ser realizado como forma de identificar essa população e realizar o tratamento adequado, uma vez que a presença de HM aumenta o risco cardiovascular. Além disso, o estudo também reforça a necessidade de monitoramento da PA fora do consultório devido às altas taxas de LOA nesses pacientes e do controle inadequado da pressão seguindo apenas medidas ambulatoriais em pacientes com HM não controlada e hipertensão sustentada (Franklin *et al.*, 2013).

Quadro 15 – Diagnóstico de hipertensão arterial de acordo com PA de consultório, MAPA e MRPA.

Avaliação	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA no consultório	≥ 140 e/ou	e/ou	≥ 90
MAPA 24 horas	≥ 130 e/ou	e/ou	≥ 80
Vigília	≥ 135 e/ou	e/ou	≥ 85
Sono	≥ 120 e/ou	e/ou	≥ 70
MRPA	≥ 130 e/ou	e/ou	≥ 80

Fonte: Adaptado de Barroso *et al.* (2021).

MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; MRPA: monitorização residencial da pressão arterial; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

6 ALVOS TERAPÊUTICOS

A escolha de um alvo terapêutico seguro para pacientes com diabetes e hipertensão ainda possui opiniões diversas na literatura. Segundo a diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022), o alvo de PA $< 140/80$ mmHg é recomendado para pacientes com DM em geral, podendo ser utilizada a PA $< 130/80$ como alvo se bem tolerado e para pacientes com nefropatia diabética. Similarmente, as recomendações da ADA (2022) para a maioria dos pacientes com diabetes e hipertensão é o alvo de PAS < 140 mmHg e PAD < 90 mmHg, enquanto alvos mais rígidos, como $< 130/80$ mmHg, seriam reservados para pacientes com risco cardiovascular elevado (*American Diabetes Association, 2022*). As sociedades americana e europeia seguem o controle mais rígido, utilizando PA $< 130 \times 80$ mmHg como objetivo (Whelton *et al.*, 2017; Williams *et al.*, 2018). Ademais, ainda não há consenso na literatura sobre a utilização de alvos mais flexíveis ou mais rígidos em pacientes com diabetes, sendo este um tópico de extrema importância e debate em ensaio clínicos e metanálises.

Quadro 16 – Metas pressóricas de tratamento da hipertensão arterial de acordo com as diferentes sociedades.

Sociedade	Alvo
Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022	< 140/90 mmHg (<130/80 mmHg se bem tolerado)
<i>American Diabetes Association, 2024</i>	< 130/80 mmHg
Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020	<130/80 mmHg
<i>American Heart Association/American College of Cardiology, 2017</i>	<130/80 mmHg
<i>European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension, 2018</i>	<130/80 mmHg

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

O estudo ACCORD-BP (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) comparou o controle tradicional da PA (<140/90) com um controle intensivo da PA (<120/80mmHg) em paciente com DM e HAS, mostrando que o segundo não apresentou benefícios quanto ao desfecho primário, nem IAM ou morte, além de aumentar a incidência de efeitos adversos (hipotensão, perda de função renal e hipocalemia), embora tenha reduzido o risco de AVC (*ACCORD Study Group, 2010*). Entretanto, controles intensivos da PA (<120/80 mmHg) quando combinados ao controle glicêmico demonstraram diminuição de eventos CV e de todas as causas de mortalidade (Beddhu *et al*, 2018). Já o estudo *Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT Research Group, 2015)*, realizado em 9361 pacientes sem diabetes, controle mais intensivo da PAS (<120 mmHg) resultou em diminuição da eventos cardiovasculares fatais e não fatais e mortalidade em geral, incluindo em pacientes > 75 anos com alto risco cardiovascular. Entretanto, também foi observado uma maior frequência de eventos adversos, principalmente relacionados a distúrbios eletrolíticos e lesão renal (*SPRINT Research Group, 2015*). Desse modo, essa questão permanece contraditória na literatura, sendo necessários maiores estudos que abordem esse assunto.

Outros estudos como o *Hypertension Optimal Treatment trial* (Kjeldsen *et al.*, 1998) e *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes* (Schrier; Estacio; Jeffers, 1996), avaliaram diferentes metas para a PAD com o intuito de verificar a redução morbimortalidade cardiovascular em pacientes hipertensos. O estudo HOT (1998) avaliou três diferentes níveis

pressóricos de PAD, sendo eles: ≤ 80 , ≤ 85 e ≤ 90 mmHg; enquanto o estudo ABCD (1996) avaliou o controle intensivo < 80 mmHg e controle moderado 80-90 mmHg. Ambos os ensaios encontraram resultados similares quanto a redução de risco de morte cardiovascular e eventos cardiovasculares primários em valores de PAD < 80 mmHg (Kjeldsen *et al.*, 1998; Scherier *et al.*, 2007).

Diferentes revisões de literatura e metanálises mostraram que um controle adequado da pressão arterial diminui risco cardiovascular e morbimortalidade em pacientes com diabetes mellitus (Emdin *et al.*, 2015; Bundy *et al.*, 2017). Emdin *et al.* (2015) e Bundy *et al.* (2017), em uma metanálise com cerca de 40 ensaios clínicos randomizados com pacientes com e sem diabetes, concluíram que níveis de PAS < 130 mmHg, em particular PAS entre 120-124 mmHg, estão associados a reduções mais significativas no risco cardiovascular, em particular no desenvolvimento de AVC, retinopatia e albuminúria, e na mortalidade sugerindo que em indivíduos com risco para essas complicações podem se beneficiar de controles mais rígidos de PA. Em contrapartida, a metanálise realizada por Saiz *et al.* (2020), encontrou pouca ou nenhuma diferença entre mortalidade e risco cardiovascular na comparação entre controle rígido e controle padrão da pressão arterial, sugerindo que os benefícios são limitados e não justificam a utilização de metas menores de PA ($< 135/85$ mmHg) (Saiz *et al.*, 2020). Desse modo, observa-se que o controle intensivo da pressão arterial alcança melhores resultados quanto à diminuição do risco cardiovascular e da mortalidade por DCV, entretanto, deve-se sempre procurar a individualização do tratamento, objetivando a melhor meta de acordo com o quadro clínico do paciente.

Em pacientes com complicações micro ou macrovasculares de diabetes, a abordagem e escolha da meta terapêutica deve levar em consideração as peculiaridades de cada comorbidade. Em pacientes com DAC, recomenda-se que a redução excessiva na PAD seja evitada, uma vez que a perfusão coronária ocorre principalmente durante a fase de diástole, de forma que a meta desses pacientes de PA deva ser $< 130/80$ mmHg, porém $> 120/70$ mmHg (Izar *et al.*, 2022).

Quadro 17 – Metas pressóricas de tratamento da hipertensão arterial em pessoas com diabetes mellitus de acordo com o perfil clínico.

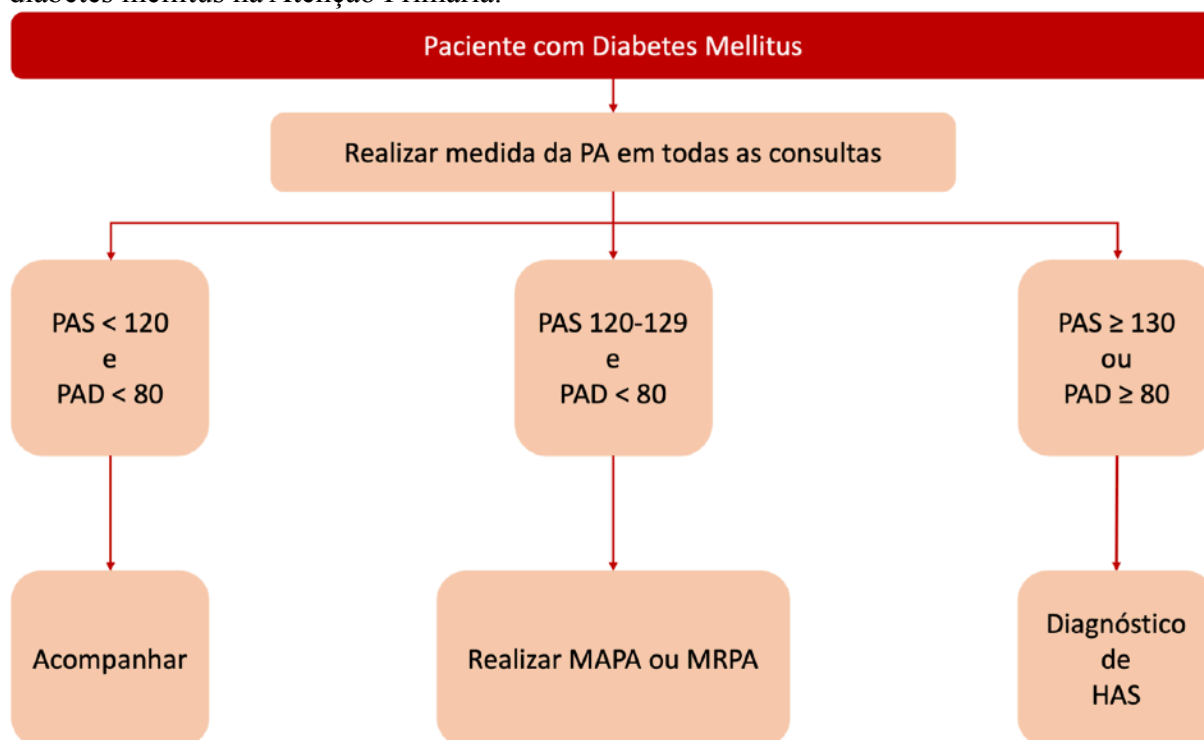
Perfil clínico	Recomendações
Pacientes com DM sem doença coronariana clínica	Deve ser considerado alvo de PA < 130/80 mmHg Garantir que não PAD não fique abaixo de 70 mmHg
Pacientes com DM com doença coronariana clínica	Manter < 130/80 mmHg Evitar < 120/70 mmHg
Idosos (>80 anos)	Considerar condição global e PA de consultório para meta de PA Manter PAS entre 130-139 mmHg Manter PAD entre 70-79 mmHg
Idosos frágeis	Manter PAS entre 140-149 mmHg Manter PAD entre 70-79 mmHg Visa redução de mortalidade, AVE, IC e efeitos adversos
Pacientes com DM e NAC	Metas individualizadas para evitar hipotensão postural
Pacientes com DM e estágio 3 de HAS	Meta inicial de PA < 140/90 mmHg
Pacientes com DM e albuminúria	Meta de PA <130/80 mmHg para atenuar progressão da lesão renal

Fonte: Izar *et al.* (2022).

DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: insuficiência cardíaca; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

O rastreio e o diagnóstico de HAS no paciente diabético estão esquematizados no fluxograma abaixo.

Figura 2 – Fluxograma 1: Rastreio e diagnóstico da hipertensão arterial em pessoas com diabetes mellitus na Atenção Primária.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; MRPA: monitorização residencial da pressão arterial; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; HAS: hipertensão arterial sistêmica. PAS e PAD são expressas em mmHg.

7 TRATAMENTO

Para pacientes com diabetes e hipertensão, as metas de pressão arterial devem ser individualizadas por meio de tomada de decisão compartilhada, que aborde o risco cardiovascular, os potenciais efeitos adversos dos medicamentos anti-hipertensivos e as preferências do paciente (*American Diabetes Association, 2022; Barroso et al., 2020*).

7.1 MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA

As diretrizes nacionais e internacionais preconizam que, para indivíduos diagnosticados com HAS, deve-se orientar a intervenção no estilo de vida, abrangendo perda de peso quando indicada, com amplo destaque para o estilo alimentar *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH). Esse padrão consiste no consumo de frutas, vegetais, grãos e

baixo teor de gordura, e além de ser benéfico para pacientes já diagnosticados com HAS, tem potencial de sua prevenção e da prevenção de DM, por apresentar efeitos positivos nos índices cardiometabólicos. (Barroso *et al.*, 2020; Carey *et al.*, 2018; Hashemi *et al.*, 2019; Paula *et al.*, 2015).

Além disso, diversos estudos determinam o papel da mudança de hábitos de vida no prolongamento dos anos livres de complicações em pacientes com hipertensão e diabetes mellitus, especialmente DM do tipo 2 (Bruno *et al.*, 2007; Cryer *et al.*, 2016; Uusitupa *et al.*, 2019). Assim, reduções na ingestão de sódio, aumento na ingestão de potássio, cessação do tabagismo, ingestão moderada de álcool e a prática de atividades físicas também fazem parte das mudanças de estilo de vida (MEV) de todos os indivíduos com HAS, incluindo pacientes com DM (American Diabetes Association, 2022; American College of Cardiology, 2021; Barroso *et al.*, 2020). Essas medidas auxiliam tanto na prevenção primária da hipertensão, quanto no aumento da eficácia da terapia medicamentosa, além de serem importantes fatores para o controle glicêmico (Ozemek *et al.*, 2018; Carey *et al.*, 2018).

Quadro 18 – Recomendações de mudança do estilo de vida.

Intervenção	Recomendação
Peso	Alcançar IMC adequado
Dieta	8-10 porções de frutas e vegetais por dia 2-3 porções de produtos com baixo teor de gordura
Ingestão de sódio	< 2.300 mg ou redução de 1g/dia
Ingestão de potássio	3,5 a 5g/dia, consumidas preferencialmente em dietas ricas em potássio*
Atividade física	> 150 minutos de exercício aeróbico ou de resistência dinâmica por semana 3 sessões de exercício de resistência isométrica de 8-10 vezes por semana
Ingestão de álcool	≤ 30g de álcool/dia para homens ≤ 15g de álcool/dia para mulheres

Fonte: American Diabetes Association (2024) e Barroso *et al.* (2021).

IMC: índice de massa corporal. *Contraindicado em pacientes com doença renal crônica ou em uso de drogas poupadoras de potássio.

7.2 TERAPIA MEDICAMENTOSA

O tratamento para hipertensão deve incluir classes de medicamentos que demonstrem reduzir eventos CV em pacientes com diabetes. Nesse contexto, diversas classes farmacológicas são incorporadas na terapêutica, sendo os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) recomendados como terapia de primeira linha. Além deles, diuréticos tiazídicos e bloqueadores do canal de

cálcio diidropiridínicos também podem ser utilizados na terapia inicial. Ainda, terapia com múltiplos medicamentos geralmente é necessária para atingir as metas de pressão arterial de acordo com as estratificações de risco e comorbidades (*American Diabetes Association*, 2022; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022).

7.2.1 Número de anti-hipertensivos

Pacientes com PA confirmada no consultório $\geq 130/80$ mmHg, entre 130/80 e 150/90 mmHg, se qualificam para início e titulação de terapia farmacológica com apenas uma única droga para atingir meta recomendada de PA $< 130/80$ (*American Diabetes Association*, 2024). Pacientes com PA confirmada no consultório $\geq 150/90$ mmHg devem, além da MEV, receber prescrição imediata de duas classes de anti-hipertensivos, isolados ou combinados em comprimido único, pois demonstrou reduzir eventos cardiovasculares em pessoas com diabetes (Webster *et al.*, 2018; Feldman *et al.*, 2009; Bangalore *et al.*, 2007; Bakris; Weir, 2003).

7.2.2 Classes de anti-hipertensivos

O tratamento da hipertensão deve incluir classes de medicamentos que comprovadamente reduzem eventos cardiovasculares em pessoas com diabetes. São eles: inibidores da ECA (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), diuréticos tiazídicos ou bloqueadores do canal de cálcio diidropiridínicos (Catalá-López *et al.*, 2016; Palmer *et al.*, 2015; Weber *et al.*, 2010; Barzilay *et al.*, 2004). Os IECA ou BRA são terapia de primeira linha para hipertensão em pessoas com diabetes e doença arterial coronariana (DAC) (Arnold *et al.*, 2020; Yusuf *et al.*, 2008a; HOPE *Study Investigators*, 2000). Um iECA ou BRA, na dose máxima tolerada para o tratamento da PA, também são tratamento de primeira linha para hipertensão em pacientes com diabetes e relação albumina/creatinina urinária ≥ 300 mg/g de creatinina, e são recomendados desde relação albumina/creatinina urinária de 30-299 mg/g de creatinina (*American Diabetes Association*, 2024).

7.2.3 Múltiplas classes de anti-hipertensivos

A terapia com múltiplas classes de medicamentos é geralmente necessária para atingir as metas de PA, principalmente na doença renal do diabetes. A inércia terapêutica na titulação ou adição de drogas para alcance das metas de PA deve ser evitada (*American Diabetes Association*, 2024; Izar *et al.*, 2023). No entanto, não devem ser utilizadas combinações de IECA e BRA ou combinações de IECA ou BRA (incluindo BRA/inibidores da neprilisina) com inibidores diretos da renina, sendo contraindicado em virtude da ausência de evidências em reduzir eventos cardiovasculares e do aumento de efeitos adversos, como hipercalcemia, síncope e LRA (Fried *et al.*, 2013; Makani *et al.*, 2013; Yusuf *et al.*, 2008b).

Para adultos tratados com IECA, BRA, antagonista do receptor mineralocorticoide (ARM) ou diurético, creatinina sérica/taxa estimada de filtração glomerular e níveis séricos de potássio deverão ser monitorados dentro de 7-14 dias após o início da terapia e, após, pelo menos anualmente, a fim de mitigar risco de eventos cardiovasculares e morte induzidos por LRA e distúrbios do potássio (*American Diabetes Association*, 2024).

7.2.4 Hipertensão resistente

Hipertensão resistente é definida como PA $\geq$ 140/90 mmHg em pacientes tratados com três classes de anti-hipertensivos, incluindo um diurético, devendo ser excluídas outras condições, como omissão de doses de medicamentos, hipertensão do avental branco e hipertensão secundária (*American Diabetes Association*, 2024). Indivíduos com hipertensão resistente deverão ser considerados para tratamento com ARM (espironolactona ou eplerenona). Os ARMs reduzem a albuminúria em pessoas com diabetes (Bakris *et al.*, 2015; Mehdi *et al.*, 2009; Sato *et al.*, 2003).

8 CLASSES DE MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSIVOS

8.1 INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

8.1.1 Mecanismo de ação

Os IECAs têm como alvo a metaloproteinase enzima conversora de angiotensina (ECA), que catalisa a conversão de angiotensina I em angiotensina II, localizada nas células endoteliais de grandes e pequenos vasos, capilares e vênulas, e nas células endoteliais pulmonares (Jackson; Bellamy, 2015). O bloqueio da angiotensina II e de sua produção leva a vasodilatação das artérias de pequena resistência, redução da resistência periférica total e diminuição da PA (Laurent, 2017; Silva *et al.*, 2018).

8.1.2 Vantagens

Os IECAs são capazes de proteger órgãos-alvo em pacientes hipertensos e sua administração a longo prazo está associada à redução da hipertrofia ventricular esquerda (HVE), melhora da função endotelial, redução do enrijecimento das grandes artérias e da remodelação das grandes e pequenas artérias (Laurent, 2017; Wong *et al.*, 2018). Ainda, em função da redução da PA, os IECA oferecem potencial de renoproteção, com impacto na doença renal de pacientes com diabetes mellitus dos tipos 1 e 2 com presença de microalbuminúria, mesmo na ausência de hipertensão (*American Diabetes Association*, 2024; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022).

8.1.3 Desvantagens e efeitos colaterais

IECAs são geralmente drogas bem toleradas, sendo os efeitos colaterais mais frequentes a tosse seca e o angioedema. O edema angioneurótico é um efeito colateral potencialmente fatal e raro, que ocorre em 0,55% dos pacientes brancos e 1,62% dos pacientes negros, de acordo com o estudo Octave (Barroso *et al.*, 2020).

A hipercalemia é incomum, exceto em pacientes com doença renal crônica, insuficiência cardíaca ou diabetes, que recebem diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio (Barroso *et al.*, 2020; Laurent *et al.*, 2017). Os IECA são contraindicados na gravidez, em pacientes com edema angioneurótico prévio ou hipercalemia e em pacientes com estenose bilateral da artéria renal (Barroso *et al.*, 2020).

Quadro 19 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA).

APRESENTAÇÃO COMERCIAL	DOSE USUAL / FREQUÊNCIA	AJUSTES
Captopril (12,5mg, 25mg e 50mg)	25-150 mg / 2-3x	HAS: 150mg/dia DRD ou DRC: 75-100mg/dia
Enalapril (5mg, 10mg e 20mg)	5-40 mg / 1-2x	TFG > 30: 5-10mg/dia TFG > 10: 2,5-5mg/dia TFG < 10: 2,5mg/dia nos dias de diálise; em dias sem diálise ajustar dose conforme PA
Benazepril (5 e 10 mg)	10-40 mg / 1-2x	Ajustar dose em intervalos de 1-2 semanas TFG < 30: iniciar com 5mg/dia até 10mg/dia
Lisinopril (5mg, 10mg e 20mg)	10-40 mg / 1x	TFG < 10: 2,5mg/dia TFG 10-30: 2,5-5mg/dia TFG 31-80: 5-10mg/dia
Fosinopril (10mg e 20mg)	10-40 mg / 1x	Sem ajuste renal
Ramipril (2,5mg, 5mg e 10mg)	2,5-20 mg / 1-2x	Aumentos de 2,5mg em 2-3 semanas Insuficiência hepática: 2,5mg/dia TFG 20-50: 1,25mg-5mg/d
Perindopril (Coversyl® 4mg e 8 mg)	2,5-10 mg / 1x	TFG > 60: 4mg/dia TFG > 30: 2mg/dia TFG > 15: 2mg/dia em dias alternados TFG < 15: 2mg após diálise
Perindopril arginina (Acertil® 5mg e 10mg)	2,5-10 mg / 1x	TFG ≥ 60: 5mg/dia TFG > 30: 2,5mg/dia TFG < 15: 2,5mg/dia no dia da diálise
Perindopril erbumina (Pericor® 4 mg)	2,5-10 mg / 1x	TFG ≥ 60: 4mg/dia TFG > 30: 2mg/dia TFG > 15: 2mg em dias alternados TFG < 15: 2mg no dia da diálise
CARACTERÍSTICAS DOS IECA		
Vantagens	Possuem efeitos cardioprotetor e renoprotetor e podem ser usados na doença renal crônica. Captopril e enalapril estão disponíveis gratuitamente pelo SUS.	
Desvantagens	Risco de hiperpotassemia em pacientes com insuficiência renal ou que estejam recebendo suplementação de potássio.	
Indicações	São indicados também para insuficiência cardíaca, doença renal do diabetes e infarto agudo do miocárdio.	
Contraindicações	Seu uso deve ser evitado por mulheres em idade fértil, gestantes, pacientes com edema angioneurótico prévio ou hipercalemia e em pacientes com estenose bilateral da artéria renal. O Perindopril não deve ser prescrito em caso de galactosemia, síndrome de má absorção de glicose e galactose.	

Fonte: Barroso *et al.* (2021) e bulas dos remédios.

HAS: hipertensão arterial sistêmica; PA: pressão arterial; SUS: Sistema Único de Saúde; TFG: taxa de filtração glomerular.

8.2 BLOQUEADORES DOS RECEPTORES AT1 DA ANGIOTENSINA II

8.2.1 Mecanismo de ação

Os BRA antagonizam os efeitos da angiotensina II ao nível do receptor do subtipo tipo 1 da angiotensina II (AT1), com alta afinidade pelo receptor AT1, que são encontrados em alta concentração em diversos tecidos, principalmente nas células musculares lisas, coração, rim, aorta (Beavers *et al.*, 2011; Laurent *et al.*, 2017).

8.2.2 Vantagens

Assim como os IECA, os BRA são capazes de proteger órgãos-alvo em pacientes hipertensos e apesar da redução da PA, a frequência cardíaca permanece inalterada e não há hipotensão postural (Barroso *et al.*, 2020). Além disso, a administração a longo prazo de BRAs está associada à redução da hipertrofia ventricular esquerda (HVE), melhora da função endotelial, do enrijecimento das grandes artérias e remodelação das grandes e pequenas artérias (Silva *et al.*, 2019). A renoproteção é observada na doença renal do diabetes, e a proteinúria é reduzida independentemente da redução da PA (Parving *et al.*, 2001).

A proteção de órgãos-alvo ocorre principalmente em resposta à redução da PA, mas muitas evidências favorecem também um efeito direto dos BRA nos tecidos cardíaco, renal e arterial (Laurent, 2017).

8.2.3 Desvantagens e efeitos colaterais

Os BRAs são drogas geralmente bem toleradas. A hipercalemia é incomum, exceto em pacientes com doença renal crônica e insuficiência cardíaca ou diabetes recebendo diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio (Silva *et al.*, 2019). Os BRA são contraindicados na gravidez, em pacientes com hipercalemia prévia e em pacientes com estenose bilateral da artéria renal (Wong *et al.*, 2018; Barroso *et al.*, 2020).

Quadro 20 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA).

APRESENTAÇÃO COMERCIAL	DOSE USUAL / FREQUÊNCIA	AJUSTES
Losartana (25mg, 50mg e 100mg)	50-100 mg / 1-2x	Sem ajuste renal
Valsartana (40mg, 80mg, 160mg e 320mg)	80-320 mg / 1x	Insuficiência hepática: apenas 30mg 12/12h se benefício superior ao risco
Irbesartana (150mg e 300mg)	150-300 mg / 1x	Sem ajustes
Olmesartana (20mg e 40mg)	20-40 mg / 1x	TFG < 40: máximo 20mg/dia
Candesartana (8mg, 6mg e 32mg)	8-32 mg / 1x	TFG < 30: 4 mg/dia Doença hepática crônica leve a moderada: 4mg/dia
Telmisartana (40mg e 80mg)	20-80 mg / 1x	Sem ajuste renal Insuficiência hepática: máximo 40mg/dia
CARACTERÍSTICAS DOS BRA		
Vantagens	Úteis para prevenção de doenças cardiovasculares e renais em pacientes com diabetes mellitus. Disponíveis em associação com outros anti-hipertensivos. Losartana está disponível gratuitamente pelo SUS.	
Desvantagens	Risco de hiperpotassemia em pacientes com insuficiência renal ou que estejam recebendo suplementação de potássio.	
Indicações	Hipertensão, insuficiência cardíaca e proteção renal em DRD.	
Contraindicações	Hipersensibilidade, mulheres em idade fértil, gestantes, hipercalemia prévia, estenose bilateral da artéria renal, insuficiência hepática grave. Telmisartana e candesartana são contraindicados em pacientes com distúrbios biliares obstrutivos e disfunções hepáticas graves.	

Fonte: Barroso *et al.* (2021) e bulas dos remédios.

DRD: doença renal do diabetes; SUS: Sistema Único de Saúde; TFG: taxa de filtração glomerular.

8.3 BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) são uma classe heterogênea de medicamentos, divididos em dihidropiridinas (DHP) - como anlodipino, felodipino e levanlodipino - e as não-dihidropiridinas (não-DHP) - verapamil e diltiazem (Bombig *et al.*, 2009).

8.3.1 Mecanismo de ação

Os DHP bloqueiam os canais de cálcio do tipo L dependentes de voltagem com longa duração da ativação, bloqueando a despolarização das células do músculo liso vascular,

cardiomiócitos e tecido nodal cardíaco (nós sinoatrial e atrioventricular), que são dependentes do influxo de cálcio (Laurent *et al.*, 2017; Bombig *et al.*, 2009). Os DHP têm seletividade vascular e bloqueiam o canal de cálcio das células do músculo liso vascular, preferencialmente ao canal de cálcio do miócito cardíaco, enquanto os não DHP têm seletividade cardíaca, sendo mais eficazes no músculo cardíaco (Laurent, 2017).

Os BCCs são vasodilatadores de pequenas artérias de resistência, aumentam o débito cardíaco, reduzem a resistência periférica total e a pressão arterial média. Após administração crônica, o débito cardíaco retorna aos níveis pré-tratamento, e a pressão arterial média e a resistência vascular sistêmica permanecem baixas (Jackson; Bellamy, 2015).

8.3.2 Vantagens

Os BCCs são anti-hipertensivos eficazes e reduzem a morbidade e a mortalidade cardiovascular (Barroso *et al.*, 2020). Os DHP mais recentes dilatam não apenas as arteríolas renais aferentes, mas também eferentes e podem ter um efeito benéfico, melhorando a hipertensão glomerular e proporcionando renoproteção (Laurent *et al.*, 2017).

8.3.3 Desvantagens e efeitos colaterais

Os BCC são drogas geralmente bem toleradas, entretanto altas doses de DHP podem causar edema de tornozelo, dor de cabeça, rubor e taquicardia, e altas doses de verapamil podem causar constipação (Barroso *et al.*, 2020).

Os não-DHP podem induzir bradicardia grave, além de comprometimento da função atrioventricular condução e depressão da contratilidade. Portanto, não devem ser administrados a pacientes com bradicardia preexistente, defeitos de condução ou insuficiência cardíaca sistólica (Laurent, 2017). Da mesma forma, não-DHPs não devem ser administrados para pacientes em tratamento com betabloqueador. Verapamil e diltiazem tem interação medicamentosa importante com digoxina, ciclosporina, dabigatrana, atorvastatina e sinvastatina, entre outros, e são contraindicados em pacientes com bloqueio atrioventricular (Laurent, 2017; Jackson; Bellamy, 2015).

Quadro 21 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos bloqueadores dos canais de cálcio (BCC).

APRESENTAÇÃO COMERCIAL	DOSE USUAL / FREQUÊNCIA	AJUSTES
BCC DIHIDROPIRIDÍNICOS		
Anlodipino (2,5mg, 5mg e 10mg)	2,5-10 mg / 1x	Sem ajuste renal
Felodipino (Splendil® 2,5mg, 5mg e 10mg)	2,5-10 mg / 1x	Sem ajuste renal Reduzir dose na insuficiência hepática
Levanlodipino (2,5mg e 5mg)	2,5-5 mg / 1x	Sem ajuste renal
Nifedipino (Adalat oros®/ Nifedipress® retard 20mg, 30mg e 60mg)	10-60 mg / 2-3x	Reduzir dose na insuficiência hepática
Nitrendipino (10mg e 20mg)	10-30 mg / 1x	Insuficiência hepática: iniciar dose entre 5-10mg/dia
Manidipino (10mg)	10-30 mg / 1x	Insuficiência hepática: dose máxima 10mg/dia TFG < 10: suspender
Lacidipino (Splendil® 4mg)	2-6 mg / 1x	Sem ajustes
Lercanidipino (10 e 20mg)	10-20 mg / 1x	Aumento a cada 2 semanas TFG < 30: suspender
CARACTERÍSTICAS DOS BCC DIHIDROPIRIDÍNICOS		
Vantagens	Anlodipino e Nifedipino estão disponíveis na gratuitamente pelo SUS. Anlodipino, nifedipino, nitrendipino podem ser utilizados em angina estável. Manidipino é indicado para hipertensão em pacientes com alterações renais e/ou diabetes.	
Desvantagens	Pode provocar edema de membros inferiores relacionado com a dose utilizada. O uso de nitrendipino pode ocasionar exacerbação da angina pectoris durante o início do tratamento, aumento de dosagem e durante a retirada gradual de betabloqueador. Contém lactose. Nifedipino deve ser evitado com uso de toranja; em altas doses pode provocar hiperglicemia.	
Indicações	Hipertensão, angina estável.	
Contraindicações	Evitar uso em IC com fração de ejeção reduzida. Hipersensibilidade. Lercanidipino: insuficiência hepática e renal grave, coadministração com inibidores fortes de CYP3A4, ciclosporina e toranja ou suco de toranja. Lacidipino e Nitrendipino: estenose aórtica grave. Nifedipino: choque cardiovascular, hipersensibilidade, associado com rifampicina e pacientes com ileostomia após proctocolectomia. Anlodipino deve ser usado com cautela em insuficiência hepática e cardíaca classes III e IV.	
BCC NÃO-DIHIDROPIRIDÍNICOS		
Verapamil (40mg, 80mg, 120mg e 240mg)	120-360 mg / 1-2x	Sem ajustes
Diltiazem (30, 60, 90mg e 120mg)	80 – 240 mg / 1-2x	Sem ajustes
CARACTERÍSTICAS DOS BCC NÃO-DIHIDROPIRIDÍNICOS		
Vantagens	Podem ser utilizados em outras doenças. Diltiazem pode ser utilizado em estágios anginosos pós-infarto do miocárdio.	
Desvantagens	Têm interação medicamentosa importante com digoxina, ciclosporina, dabigatрана, atorvastatina e sinvastatina e são contraindicados em pacientes com bloqueio atrioventricular. Altas doses de verapamil podem causar constipação e hiperglicemia.	
Indicações	Hipertensão leve e moderada, angina vasoespástica e/ou estável, taquiarritmias e coronariopatias.	

Contraindicações	Hipersensibilidade, choque cardiogênico, bloqueio AV de 2º ou 3º grau, síndrome do nóculo sinusal, IC com fração de ejeção reduzida ou descompensada, flutter ou fibrilação atrial na presença de feixes de condução acessórios, em combinação com medicamentos contendo ivabradina. Diltiazem não pode ser usado por pacientes que fazem uso de medicamentos com asunaprevir, cloridrato de ivabradina ou mesilato de lomitapida.
------------------	--

Fonte: Barroso *et al.* (2021) e bulas dos remédios.

AV: atrioventricular; IC: insuficiência cardíaca; SUS: Sistema Único de Saúde; TFG: taxa de filtração glomerular.

8.4 DIURÉTICOS

Os diuréticos se dividem em tiazídicos - hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida -, diuréticos de alça - furosemida e bumetanida - e diuréticos poupadores de potássio - espironolactona e amilorida (Laurent *et al.*, 2017).

8.4.1 Diuréticos tiazídicos

8.4.1.1 Mecanismo de ação

Os diuréticos tiazídicos exercem seus efeitos no néfron no início do túbulo contorcido distal, onde inibem a reabsorção acoplada de sódio e cloreto, levando à redução da PA por meio da redução do volume de líquido extracelular. A diminuição do volume plasmático que ocorre em resposta ao aumento da excreção de sódio reduz o retorno venoso e diminui o débito cardíaco (Laurent *et al.*, 2017).

8.4.1.2 Desvantagens e efeitos colaterais

Os efeitos colaterais dos diuréticos tiazídicos são dose-dependentes e incluem hiponatremia, hipocalcemia, alcalose metabólica, hipovolemia, hipotensão e, em menor grau, hiperuricemia, hipomagnesemia, hiperglicemia, hiperlipidemia e impotência. Devido à elevação do ácido úrico causada por essa classe, os diuréticos tiazídicos são contraindicados em pacientes com gota (Barroso *et al.*, 2020).

8.4.2 Diuréticos poupadores de potássio

Esta subclasse inclui antagonistas competitivos da aldosterona (Barroso *et al.*, 2020).

8.4.2.1 Mecanismo de ação

Eles inibem a reabsorção ativa de sódio no nível da extremidade do túbulo distal e do ducto coletor. A espironolactona atua como antagonista competitivo dos receptores mineralocorticóides e bloqueia a ligação da aldosterona, levando à inativação da reabsorção de Na⁺. Ainda, inibe a ligação da diidrotestosterona aos receptores androgênicos, o que resulta em um aumento da depuração da testosterona e cursa com efeitos colaterais sexuais. (Barroso *et al.*, 2020).

8.4.2.2 Desvantagens e efeitos colaterais

A hipercalemia é um efeito colateral comum, particularmente em pacientes com doença renal crônica e insuficiência cardíaca ou diabetes recebendo diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio, ou em tratamento com IECA, um BRA ou um AINE (Laurent *et al.*, 2017). Impotência, diminuição da libido, ginecomastia bilateral e mastodinia são complicações frequentes da terapia com espironolactona. Os tratamentos com eplerenona, que é um antagonista mais seletivo da aldosterona, ou com amilorida e triantereno, são menos complicados por esses efeitos colaterais sexuais. Os diuréticos poupadores de potássio, particularmente os antagonistas dos receptores mineralocorticóides, são contra-indicados em pacientes com insuficiência renal aguda ou grave (TFGe < 30 mL/min) (Barroso *et al.*, 2020).

8.4.3 Diuréticos de alça

8.4.3.1 Mecanismo de ação

Os diuréticos de alça exercem seus efeitos no néfron na membrana apical na parte ascendente da alça de Henle e agem inibindo a reabsorção de sódio e cloreto, e reduzem a PA por meio da redução do volume de líquido extracelular, com a diminuição do volume

plasmático ocorrendo em resposta ao aumento da excreção de sódio e redução do retorno venoso e do débito cardíaco (Hourn *et al.*, 2017; Laurent *et al.*, 2017).

8.4.3.2 Desvantagens e efeitos colaterais

A excreção de Na^+ está associada à hipocalemia e alcalose metabólica leve e hiperaldosteronismo secundário significativo em resposta à hipovolemia (Laurent *et al.*, 2017; Barroso *et al.*, 2020). Outros efeitos importantes dos diuréticos de alça incluem uma diminuição na excreção de água livre durante a carga de água e reabsorção durante a desidratação, devido ao gradiente osmótico reduzido na medula. Os efeitos colaterais dos diuréticos de alça são dose-dependentes e incluem hiponatremia, hipocalemia, alcalose metabólica, hipovolemia, hipotensão e, em menor grau, hiperuricemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperglicemia, hiperlipidemia, urgência urinária e impotência. (Barroso *et al.*, 2020).

Quadro 22 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos diuréticos.

APRESENTAÇÃO COMERCIAL	DOSE USUAL / FREQUÊNCIA	AJUSTES
DIURÉTICOS TIAZÍDICOS		
Hidroclorotiazida (25mg e 50mg)	25-50 mg / 1x	TFG < 30: suspender Aumentos de 25mg/dia em intervalos de 1 sem.
Clortalidona (12,5mg, 25mg e 50mg)	12,5-25 mg / 1x	TFG < 30: suspender
Indapamida SR (1,5mg)	1,5 mg / 1x	TFG < 30: suspender
CARACTERÍSTICAS DOS DIURÉTICOS TIAZÍDICOS		
Vantagens	A hidroclorotiazida encontra-se disponível gratuitamente pelo SUS. Não é necessário ajustes para pacientes com insuficiência renal e hepática leve a moderada.	
Desvantagens	Podem influenciar na tolerância à glicose, sendo necessário ajuste do medicamento antidiabético. Podem aumentar os níveis séricos de colesterol e triglicerídeos. Reduzem a depuração de ácido úrico, podendo causar hiperuricemia. Doses elevadas aumentam o efeito diurético sem adição de efeito anti-hipertensivo. Uso com cautela associado a metformina (risco de acidose láctica).	
Indicações	Hipertensão, cirrose hepática, insuficiência cardíaca, edemas com origem cardiovascular ou renal, profilaxia de nefrolitíase (clortalidona).	
Contraindicações	Hipersensibilidade, distúrbio hepático grave, icterícia em crianças, distúrbio grave do equilíbrio de eletrólitos, anúria, hiperuricemia sintomática (história de gota ou cálculo de ácido úrico), hipocalemia refratária, hipocalemia (indapamida). TFG <30: não iniciar.	
DIURÉTICOS DE ALÇA		
Furosemida (40mg)	20 – 240 mg / 1-3x	Dose máxima depende da resposta do paciente

Bumetanida (Bumex® 1mg)	1-4 mg / 1-3x	Dose máxima: 10mg/dia
----------------------------	---------------	-----------------------

CARACTERÍSTICAS DOS DIURÉTICOS DE ALÇA

Vantagens	Utilizada em insuficiência renal crônica (IRC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e estados de retenção de líquidos (edema). Furosemida está disponível na rede SUS de acordo com o município.
Desvantagens	Hiponatremia, hipocalemia, alcalose metabólica, hipovolemia, hipotensão e, em menor grau, hiperuricemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperglicemia, hiperlipidemia, urgência urinária e impotência. Pode reduzir os efeitos de medicamentos antidiabéticos. Bumetanida não está disponível no Brasil.
Indicações	Hipertensão leve a moderada, edema por distúrbios cardíacos, hepáticos, renais ou por queimaduras.
Contraindicações	Hipersensibilidade, insuficiência renal com anúria, encefalopatia hepática, hipopotassemia severa, hiponatremia severa, hipovolemia ou desidratação. Uso com cautela em pacientes com gota ou hiperuricemia assintomática, diabetes mellitus, hipotensão e hipoproteinemia associada à síndrome nefrótica.

DIURÉTICOS POUPADORES DE POTÁSSIO

Espironolactona (25mg, 50mg e 100mg)	25-100 mg / 1-2x	Aumentos de 50mg/dia em intervalos de 2 sem. TFG 30-50: 12,5mg/dia ou em dias alternados TFG < 30: suspender
Amilorida + Hidroclorotiazida (2,5mg/25mg e 5mg/50mg)	2,5-5,0 + 25-50 mg / 1x	TFG<30: suspender
Amilorida + Clortalidona (5mg/25mg)	2,5-5,0 + 12,5-25 mg / 1x	Não utilizar em pacientes com DRD ou doenças renais aguda ou crônica

CARACTERÍSTICAS DOS DIURÉTICOS POUPADORES DE POTÁSSIO

Vantagens	Espironolactona é útil na HAS resistente e refratária. Amilorida pode ser utilizada em quadros de depleção suspeita ou prevista de potássio.
Desvantagens	Amilorida está disponível unicamente associada à hidroclorotiazida ou à clortalidona. Descontinuar tratamento se potássio sérico > 5mEq/L ou creatinina sérica > 4mg/dL. Em pacientes com diabetes deve ser feita monitorização adequada e frequente dos eletrólitos séricos e níveis séricos de ureia. Amilorida pode causar anorexia, diminuição da libido, tosse, ativação de úlcera péptica.
Indicações	Hipertensão essencial ou maligna, edemas por distúrbios renais, hepáticos ou cardiovasculares, edema idiopático, hiperaldosteronismo primário, profilaxia de hipopotassemia e hipomagnesemia em pacientes tomando diuréticos (quando outras medidas forem inadequadas ou impróprias).
Contraindicações	Hipersensibilidade, doença de Addison, hipercalemia, uso concomitante de eplerenona. TFG < 30: não iniciar. Uso com cautela concomitante a medidas que possam promover hiperpotassemia (AINEs, heparinas, suplementos de potássio, dieta rica em potássio).

Fonte: Barroso *et al.* (2021) e bulas dos remédios.

AINEs: antiinflamatórios não-esteroidais; DRD: doença renal do diabetes; HAS: hipertensão arterial sistêmica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IRC: insuficiência renal crônica; SUS: Sistema Único de Saúde; TFG: taxa de filtração glomerular.

8.5 BETABLOQUEADORES

Os betabloqueadores são uma classe farmacológica heterogênea, e suas propriedades farmacodinâmicas dependem de sua seletividade cardíaca, atividade agonista parcial e

propriedades vasodilatadoras (Laurent *et al.*, 2017). São divididos em cardiosseletivos e não cardiosseletivos (Barroso *et al.*, 2020).

8.5.1 Mecanismo de ação

A redução da PA pelos betabloqueadores ocorre devido a redução do débito cardíaco em resposta à bradicardia. Como qualquer redução da PA ativa o sistema barorreflexo, o aumento da resistência periférica seria esperado. No entanto este aumento é atenuado pela reinicialização dos barorreceptores. Também é provável que reduzam a atividade simpática de origem central, levando a redução do tônus vasomotor, que ocorre associado ou independente da redução na secreção de renina. Também foi sugerido efeito nos receptores beta pré-juncionais, levando a redução na liberação de norepinefrina (Laurent *et al.*, 2017).

8.5.2 Desvantagens e efeitos colaterais

Os betabloqueadores não devem ser usados em pacientes com asma moderada a grave, insuficiência cardíaca instável resultante de disfunção sistólica, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau ou síndrome de doença sinusal (Barroso *et al.*, 2020). Ainda, o betabloqueador pode piorar a intolerância à glicose e mascarar sintomas hipoglicêmicos, devendo ser prescrito cuidadosamente em pacientes com diabetes (Laurent *et al.*, 2017). Sonhos vívidos, insônia, alucinações e depressão podem ocorrer durante o uso do betabloqueador, mais frequentemente com os betabloqueadores altamente lipossolúveis (propranolol, metoprolol, pindolol) que pode penetrar melhor no sistema nervoso central (Barroso *et al.*, 2020). A impotência é um efeito colateral comum a muitos betabloqueadores, embora possa ocorrer com menos frequência com betabloqueadores vasodilatadores (Wong *et al.*, 2015).

Quadro 23 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos betabloqueadores (BB).

APRESENTAÇÃO COMERCIAL	DOSE USUAL / FREQUÊNCIA	AJUSTES
BETABLOQUEADORES NÃO-CARDIOSSELETIVOS		
Propranolol (10mg, 40mg e 80mg)	80-320 mg / 2-3x	Usual: 160-320mg/dia
Nadolol (Corgard® 20mg, 40mg e 80mg)	40-160 mg / 1x	TFG > 50: usar 1x/dia TFG 31-50: usar 1x/dia ou em dias alternados TFG 10-30: usar 1x/dia ou a cada 2 dias TFG < 10: usar a cada 2/3 dias
Pindolol (Visken® 5mg e 10mg)	10-60 mg / 1x	Aumentos de 10mg/dia em intervalos de 3-4 semanas
CARACTERÍSTICAS DOS BB NÃO-CARDIOSSELETIVOS		
Vantagens	Propranolol disponíveis no SUS.	
Desvantagens	Podem reduzir o aparecimento de sinais e sintomas de hipoglicemia, reduzem a resposta da insulina à hiperglicemia. Nadolol e Pindolol não estão disponíveis no Brasil.	
Indicações	Hipertensão, angina estável, taquiarritmias, profilaxia da enxaqueca, feocromocitoma, crise tireotóxica, tremor essencial, controle da ansiedade e taquicardia por ansiedade, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.	
Contraindicações	Propranolol é contraindicado em casos de hipersensibilidade, hipotensão, bradicardia, distúrbios graves da circulação arterial periférica, síndrome do nó sino-atrial, feocromocitoma não tratado com antagonista alfa-adrenérgico, IC descompensada, acidose metabólica, após jejum prolongado, bloqueio cardíaco de 2º ou 3º grau, histórico de asma brônquica ou broncoespasmo; uso com cautela em pacientes com DM.	
BETABLOQUEADORES CARDIOSSELETIVOS		
Atenolol (25mg, 50mg e 100mg)	50-100 mg / 1-2x	TFG 15-35: 50mg/dia TFG< 15: 25mg/dia ou 50mg em dias alternados Pacientes em diálise: 50mg após cada sessão
Metoprolol (25mg, 50mg e 100mg)	50-200 mg / 1x	Sem ajuste
Bisoprolol (5 mg e 10mg)	5-20 mg / 1x	TFG<20: 10mg/dia Insuficiência hepática: 10mg/dia
Nebivolol (5mg)	2,5-10 mg / 1x	Insuficiência renal: iniciar com 2,5mg/dia Insuficiência hepática: não iniciar
Carvedilol (6,25mg, 12,5mg e 25mg)	12,5-50 mg / 1-2x	Aumento de 12,5mg/dia a cada 2 semanas
CARACTERÍSTICAS DOS BB CARDIOSSELETIVOS		
Vantagens	Drogas de escolha para tratamento de insuficiência cardíaca. Pode ser usado com cautela em paciente com doença broncoespástica que não respondem ou não toleram outros anti-hipertensivos. Metoprolol está disponível no SUS.	
Desvantagens	Podem causar bradicardia, extremidades frias, depressão, distúrbios gastrointestinais e mascarar sinais e sintomas de hipoglicemia. Em altas doses podem causar hipotensão, IC aguda e broncoespasmo. Carvedilol pode ocasionar astenia, redução de lacrimejamento e anemia. Nebivolol possui lactose em sua composição.	
Indicações	Hipertensão, insuficiência cardíaca, DAC.	

Contraindicações	Hipersensibilidade, bradicardia, choque cardiogênico, hipotensão, acidose metabólica, distúrbios graves de circulação arterial periférica, bloqueios de 2º e 3º graus, síndrome do nodo sinusal, feocromocitoma não tratado, IC descompensada. Usar com cautela em pacientes com DM com grande variabilidade glicêmica e com doença broncoespástica.
------------------	--

Fonte: Barroso *et al.* (2021) e bulas dos remédios.

DAC: doença arterial coronariana; DM: diabetes mellitus; IC: insuficiência cardíaca; SUS: Sistema Único de Saúde; TFG: taxa de filtração glomerular.

8.6 VASODILATADORES DE AÇÃO DIRETA

Os vasodilatadores de ação direta são representados pelo minoxidil e pela hidralazina (Barroso *et al.*, 2020).

8.6.1 Mecanismo de ação

A hidralazina é um vasodilatador direto das arteríolas de resistência e atua reduzindo as resistências periféricas totais, sem qualquer efeito no sistema venoso (Laurent *et al.*, 2017). Como com minoxidil, alterações contrarregulatórias e neuro-humorais ocorrem em resposta à redução da PA. Eles incluem uma ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensinaldosterona (McComb; Chao; Ng, 2016).

8.6.2 Desvantagens e efeitos colaterais

Devido à gravidade dos efeitos adversos, o minoxidil não é indicado em nenhuma patologia cardiovascular, exceto, em alguns casos na hipertensão grave como agente de terceira linha após um diurético para pacientes que não respondem a outros tratamentos, particularmente em pacientes com doença renal crônica (Laurent *et al.*, 2017). Os efeitos colaterais da hidralazina incluem principalmente retenção de líquidos e taquicardia que são dependentes da dose e podem limitar a eficácia da redução da PA (Barroso *et al.*, 2020). Anemia hemolítica, vasculite, glomerulonefrite e síndrome semelhante aos lúpus também foram relatadas (McComb; Chao; Ng, 2016).

Quadro 24 – Apresentação comercial, doses, ajustes e características do vasodilatador direto.

APRESENTAÇÃO COMERCIAL	DOSE USUAL / FREQUÊNCIA	AJUSTES
Hidralazina (Apresolina® 25mg e 50mg)	50-200 mg / 2-3x	Máximo: 200mg/dia A partir de 100mg/dia determinar capacidade acetiladora do paciente TFG < 30 ou Cr > 2,5 ou disfunção hepática: dose ou intervalo ajustado de acordo com a resposta clínica para evitar acúmulo da substância
CARACTERÍSTICAS DOS VASODILATADORES DE AÇÃO DIRETA		
Vantagens	Baixo custo, disponível no SUS de acordo com o município.	
Desvantagens	Retenção de sódio e água, hipervolemia e taquicardia reflexa. Em doses altas (>100mg/dia), pode causar síndrome lupus-like.	
Indicações	Hipertensão moderada a grave, insuficiência cardíaca e urgências hipertensivas. Em gestantes pode ser utilizado a partir do 3º trimestre.	
Contraindicações	Hipersensibilidade, LES, taquicardia grave, IC com alto débito cardíaco ou isolada do ventrículo direito por hipertensão pulmonar, insuficiência do miocárdio devido obstrução mecânica, aneurisma dissecante da aorta. Uso com cautela: pacientes portadores de DAC suspeita ou conhecida associar com betabloqueador ou combinar com agentes simpatomolíticos adequados; evitar uso antes do terceiro trimestre de gravidez.	

Fonte: Barroso *et al.* (2021) e bulas dos remédios.

Cr: creatinina; DAC: doença arterial coronariana; IC: insuficiência cardíaca; LES: lúpus eritematoso sistêmico; SUS: Sistema Único de Saúde; TFG: taxa de filtração glomerular.

8.7 SIMPATOLÍTICOS DE AÇÃO CENTRAL

São representantes desse grupo: metildopa, clonidina e o inibidor dos receptores imidazolínicos rilmenidina (Barroso *et al.*, 2020).

8.7.1 Mecanismo de ação

A clonidina reduz a PA por um efeito tanto no débito cardíaco quanto na resistência periférica, e a diminuição das concentrações plasmáticas de norepinefrina está diretamente correlacionada com o seu efeito hipotensor. Já a rilmenidina diminui a PA, atuando como vasodilatador por diminuir a resistência vascular através da inibição do sistema nervoso adrenérgico. A metildopa esgota os estoques neuronais de norepinefrina. Ela é convertida em alfa-metil-norepinefrina, que é armazenada nas vesículas neurosecretoras de neurônios adrenérgicos, substituindo a própria norepinefrina (McComb; Chao; Ng, 2016; Wong *et al.*, 2015).

8.7.2 Desvantagens e efeitos colaterais

Os agentes de ação central são contraindicados em pacientes com depressão grave. Os efeitos colaterais da clonidina e da metildopa incluem sedação, fadiga, secura da boca, redução da libido, distúrbios do sono com sonhos vívidos, bradicardia sintomática e bloqueios em pacientes predispostos. Os efeitos colaterais centrais da rilmetidina são significativamente menos frequentes do que com clonidina ou metildopa, e em contraste com a clonidina, não se observa retenção de sódio ou ganho de peso durante tratamento crônico com rilmenidina (Barroso *et al.*, 2020; McComb; Chao; Ng, 2016).

Quadro 25 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos simpatolíticos de ação central.

APRESENTAÇÃO COMERCIAL	DOSE USUAL / FREQUÊNCIA	AJUSTES
Clonidina (Atensina® 0,1mg, 0,15mg e 0,2mg)	0,2-0,9 mg / 2x	Sem ajustes
Rilmenidina (Hyperium® 1 mg)	1-2 mg / 1-2x	TFG < 15: suspender
Metildopa (250mg e 500mg)	500-2.000 mg / 2x	Aumentos com intervalo de no mínimo 2 dias
CARACTERÍSTICAS DOS AGENTES DE AÇÃO CENTRAL		
Vantagens	Não apresentam efeitos metabólicos e não interferem na resistência periférica à insulina nem no perfil lipídico. Metildopa está disponível na rede SUS de acordo com o município. Rilmenidina pode ser usado em idosos.	
Desvantagens	A retirada abrupta dos medicamentos pode provocar crise hipertensiva. Não recomendados para uso prolongado. Maior risco de hipotensão ortostática e síncope. Rilmenidina pode causar ansiedade, depressão, insônia, sonolência, dor de cabeça, tontura, extremidades frias. Metildopa pode causar sedação nos primeiros dois a três dias no início do tratamento ou em aumentos de dose, além de outros efeitos adversos como: edema, impotência e congestão nasal.	
Indicações	Hipertensão arterial.	
Contraindicações	Hipersensibilidade, depressão grave, bradiarritmias graves (clonidina e rilmenidina); síndrome de má absorção de glicose e galactose, intolerância à lactose e à galactose (clonidina e rilmenidina); hepatopatias ativas (metildopa). Clonidina deve ser utilizada com cautela em bradiarritmias leve a moderada; pode potencializar efeitos de substâncias centrais e álcool. Rilmenidina não pode ser usada junto com sultoprida ou betabloqueadores. Metildopa não pode ser usada junto com inibidores da monoaminoxidase.	

Fonte: Barroso *et al.* (2021) e bulas dos remédios.

SUS: Sistema Único de Saúde; TFG: taxa de filtração glomerular.

8.8 BLOQUEADORES DOS RECEPTORES ALFA-ADRENÉRGICOS

Três antagonistas seletivos dos receptores alfa1-adrenérgicos estão disponíveis para o tratamento de hipertensão: prazosina, terazosina e doxazosina (Barroso *et al.*, 2020).

8.8.1 Mecanismo de ação

Agem como antagonistas competitivos dos receptores alfa-1 pós-sinápticos, reduzindo a resistência vascular periférica sem mudanças no débito cardíaco (Barroso *et al.*, 2020).

8.8.2 Vantagens

A longo prazo, a redução significativa da PA está associada a pouca ou nenhuma alteração no débito cardíaco, frequência cardíaca e índice cardíaco (Wong *et al.*, 2018). Apresentam contribuição favorável e discreta no metabolismo lipídico e glicídico. Promovem o relaxamento da musculatura do assoalho prostático, favorecendo o esvaziamento da bexiga nos pacientes com hiperplasia prostática benigna (HPB) (Barroso *et al.*, 2020).

8.8.2 Desvantagens e efeitos colaterais

Uma grande limitação para o uso de bloqueadores dos receptores alfa1-adrenérgicos é o fenômeno da primeira dose, que descreve a hipotensão ortostática sintomática grave súbita que geralmente ocorre durante os 90 minutos após a primeira dose, ou quando a dose é aumentada rapidamente, sendo indicado para administração no horário de dormir (Laurent *et al.*, 2017; Wong *et al.*, 2015).

Quadro 26 – Apresentações comerciais, doses, ajustes e características dos alfabloqueadores.

APRESENTAÇÃO COMERCIAL	DOSE USUAL / FREQUÊNCIA	AJUSTES
Prazosina (Minipress Sr®)	1-20 mg / 2-3x	Aumentos com intervalo de no mínimo 2 dias
Doxazosina (1mg, 2 mg e 4mg)	1-16 mg / 1x	Aumentos com intervalo de 1-2 semanas
CARACTERÍSTICAS DOS ALFABLOQUEADORES		
Vantagens	Também utilizado para hiperplasia benigna da próstata.	
Desvantagens	Hipotensão ortostática. Anti-hipertensivo de baixa potência. Risco de incidência de IC.	
Indicações	Hiperplasia prostática benigna e hipertensão arterial.	
Contraindicações	Hipersensibilidade, história de hipotensão ortostática, HBP associado a congestão do trato urinário superior, infecção crônica do trato urinário ou cálculos na bexiga, história de obstrução gastrointestinal. Uso com cautela em paciente com doenças cardíacas agudas, concomitante com inibidores da 5-fosfodiesterase, insuficiência hepática.	

Fonte: Barroso *et al.* (2021) e bulas dos remédios.

HPB: hiperplasia prostática benigna; IC: insuficiência cardíaca.

8.9 INIBIDORES DIRETOS DA RENINA

8.9.1 Mecanismo de ação

O alisquireno, único representante da classe atualmente disponível, promove a inibição direta da renina com a consequente diminuição da formação de angiotensina II. (Barroso *et al.*, 2020).

8.9.2 Desvantagens e efeitos colaterais

Nenhum grande ensaio clínico randomizado demonstrou efeito benéfico em eventos cardiovasculares ou renais, morbidos e fatais, na hipertensão. No DM2, o ensaio clínico *ALTITUDE*, no qual o alisquireno foi administrado junto a BRA, não houve redução significativa nos eventos CV, em comparação ao placebo, mas houve maior ocorrência de eventos adversos, como hipercalemia, hipotensão e complicações renais (Parving *et al.*, 2012).

Os inibidores da renina são contraindicados na gravidez, em pacientes com edema angioneurótico, hipercalemia e em pacientes com estenose bilateral da artéria renal (Laurent *et al.*, 2017).

Quadro 27 – Apresentação comercial, doses, ajustes e características do inibidor direto da renina.

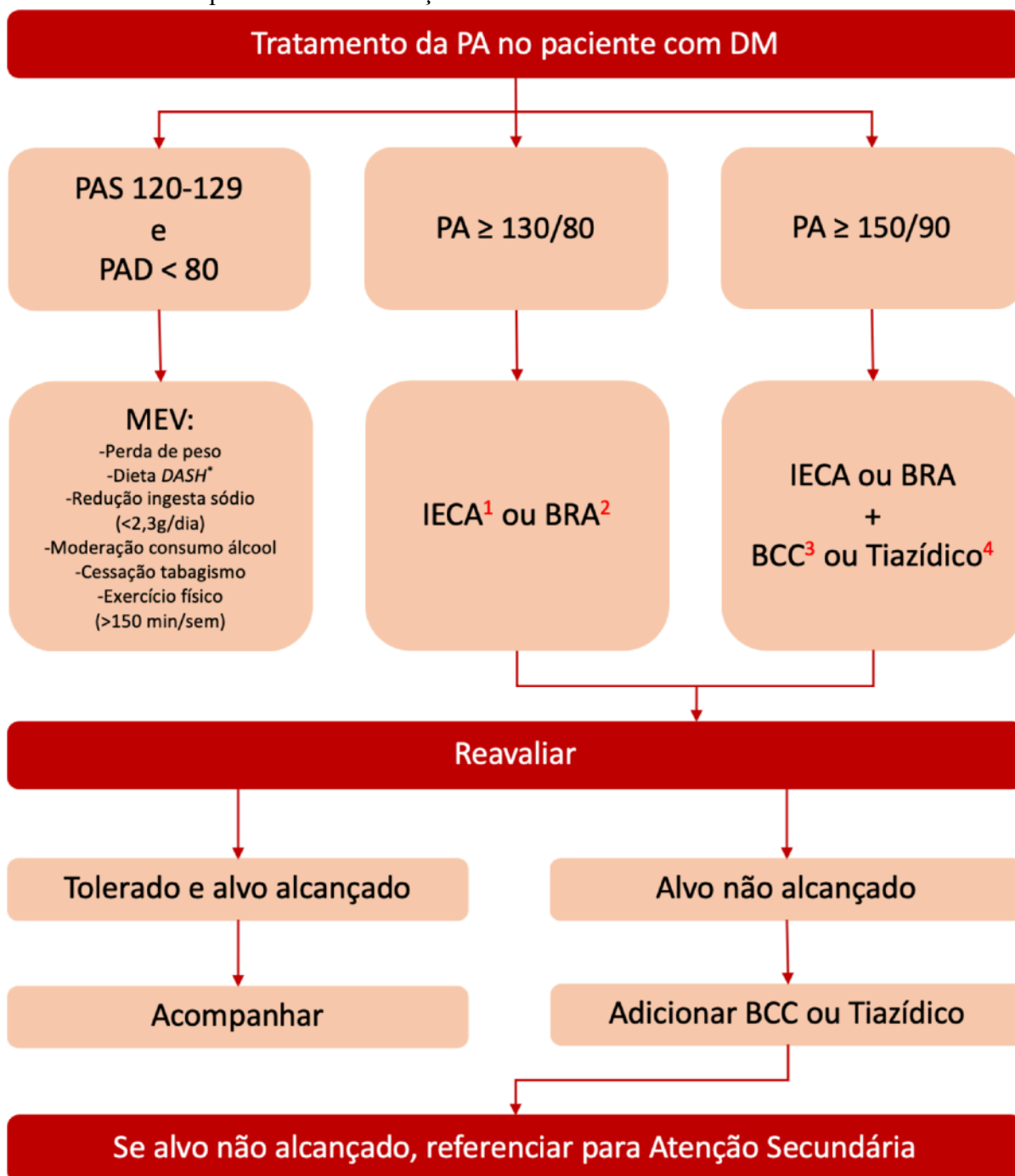
APRESENTAÇÃO COMERCIAL		DOSE USUAL / FREQUÊNCIA	AJUSTES
Alisquireno (150 e 300mg)		150-300 mg / 1x	TFG < 30: suspender
CARACTERÍSTICAS DOS INIBIDORES DE RENINA			
Vantagens	Sem ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve a moderada.		
Desvantagens	Risco de hipotensão em pacientes com depleção de volume acentuada, depleção de sal ou uso combinado com outros agentes que agem no SRAA. Risco de hiperpotassemia em pacientes com DM2.		
Indicações	Hipertensão arterial.		
Contraindicações	Hipersensibilidade, uso concomitante com IECA ou BRA em pacientes com DM2. Usar com cautela em pacientes com estenose de artéria renal.		

Fonte: Barroso *et al.* (2021) e bulas dos remédios.

BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TFG: taxa de filtração glomerular.

O tratamento e o seguimento do paciente diabético com PA elevada ou hipertensão estão esquematizados nos fluxogramas abaixo.

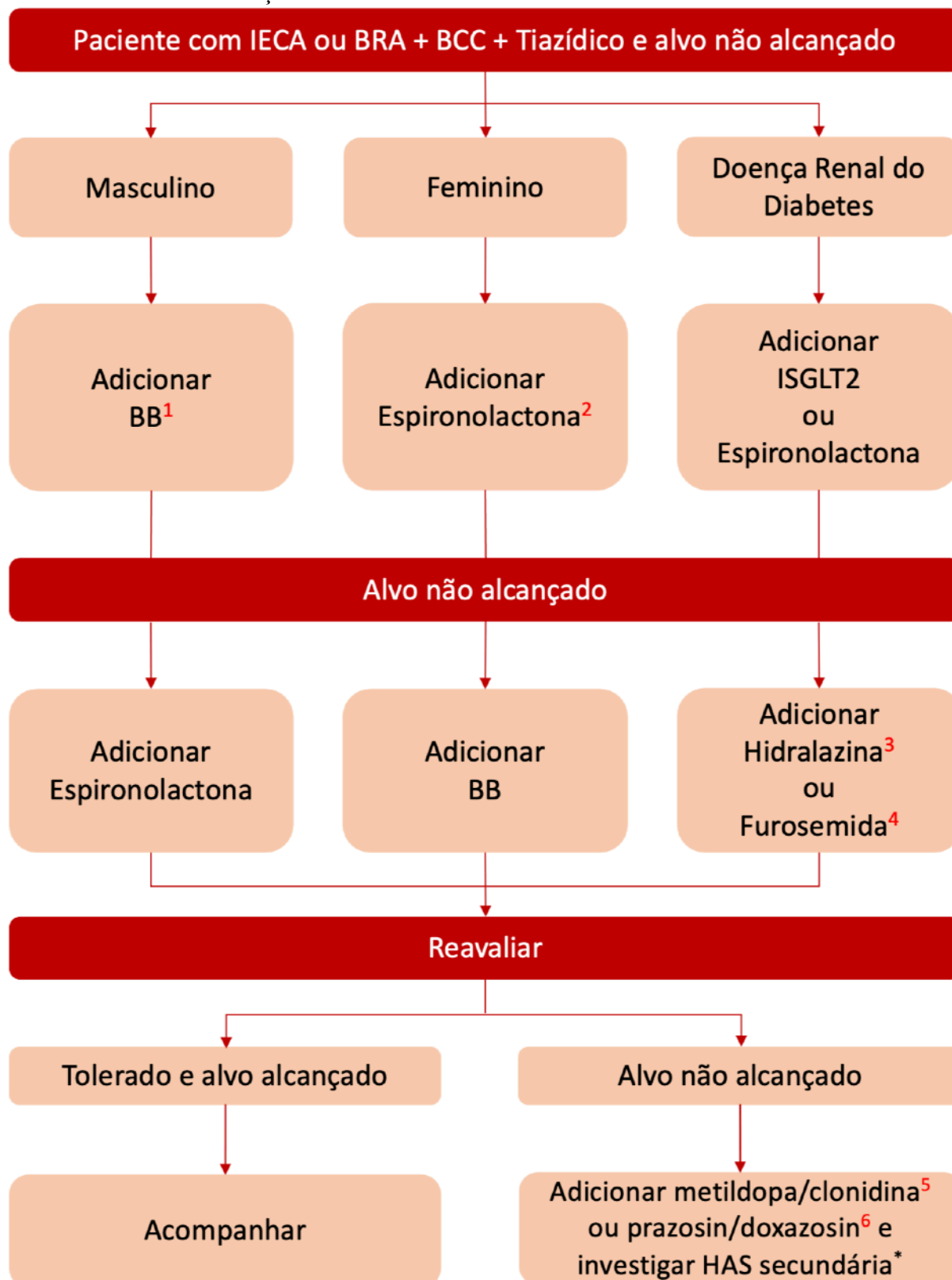
Figura 3 – Fluxograma 2-A: Tratamento e seguimento da pessoa com diabetes mellitus de acordo com níveis pressóricos na Atenção Primária.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; DM: diabetes mellitus; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica. *Dieta *DASH*: consultar Protocolo Nutricional no Diabetes Mellitus Tipo 2. ¹Ver Quadro 19. ²Ver Quadro 20. ³Ver quadro 21. ⁴Ver quadro 22. PA, PAS e PAD são expressas em mmHg. Reavaliar PA em 3 meses.

Figura 4 – Fluxograma 2-B: Tratamento e seguimento da hipertensão arterial em pessoas com diabetes mellitus na Atenção Secundária.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

BB: beta-bloqueador; BCC: bloqueador do canal de cálcio; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; DM: diabetes mellitus; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina. *Ver Quadros 4 e 5. ¹Ver Quadro 23. ^{2,4}Ver Quadro 22. ³Ver Quadro 24. ⁵Ver Quadro 25. ⁶Ver Quadro 26. Reavaliar PA em 3 meses.

9 PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DO PACIENTE COM DIABETES MELLITUS E HIPERTENSÃO ARTERIAL

Além dos medicamentos hipotensores padrão, existem possibilidades terapêuticas que têm demonstrado benefícios adicionais em estudos desenvolvidos para administração em pacientes com DM2. Dentre eles, um dos mais estudados é a finerenona, um agonista de receptor mineralocorticóide não esteróide, com atividade mais seletiva do que a espironolactona e a eplerenona, sem aumento nos níveis de potássio sérico. Por prevenir a ativação do receptor mineralocorticóide pela aldosterona, ajuda a reduzir os processos de remodelação, fibrose e inflamação, especialmente no coração, no rim e na vasculatura periférica, tendo sido utilizado principalmente no tratamento da insuficiência cardíaca, hipertensão refratária e nefropatia diabética, devido à sua capacidade de reduzir a albuminúria (Przezak; Bielka; Pawlik, 2022).

A esaxerenona, outro novo agonista do receptor mineralocorticóide não esteróide, foi aprovado no Japão para o tratamento de hipertensão e nefropatia diabética (Duggan, 2019). Devido à sua alta potência e seletividade para o receptor mineralocorticóide em comparação com eplerenona e espironolactona, o uso de esaxerenona tem menor risco de hipercalcemia, ginecomastia, amenorreia e impotência (Wan; Rahman; Nishiyama, 2021). Ainda, foi demonstrada redução da PA em monoterapia e quando utilizada como terapia adjuvante junto a um inibidor do sistema renina-angiotensina, potencializado em pacientes com DM2 e microalbuminúria, resultando em progressão reduzida da albuminúria (Ito *et al.*, 2021; Ito *et al.*, 2020).

Além disso, em pacientes com DM2, tem sido demonstrado que a classe de antidiabético dos inibidores do cotransportador-2 de sódio-glicose (ISGLT2) possuem mecanismos de ação pleiotrópicos, com propriedades cardio e nefroprotetoras, levando a redução do peso corporal e da pressão arterial (Berra *et al.*, 2020; Przezak; Bielka; Pawlik, 2022). Os ISGLT2 como dapaglifozina e empaglifozina têm propriedades redutoras de PA, podendo reduzir a PAS e a PAD em 3-5 e 2-3 mmHg, respectivamente, por promoverem diurese, remodelação de néfrons, redução da rigidez arterial e da perda de peso, cenário diante do qual recomenda-se reduzir as doses de diuréticos, quando associados, para o tratamento da HAS (Hach *et al.*, 2014; Shaikh, 2017).

Quadro 28 – Perspectivas no tratamento da hipertensão arterial no diabetes mellitus.

DROGA	ESTUDO	INDICAÇÕES	CONTRAINDICAÇÕES
AGONISTA DE RECEPTOR MINERALOCORTICÓIDE NÃO ESTERÓIDE			
Finerenona	Pitt <i>et al.</i> , 2021	DRD, Insuficiência cardíaca	Hipercalcemia, falência renal, doença de Addison
Esaxerenona	Ito <i>et al.</i> , 2020	DRD, hipertensão	Hipercalcemia
INIBIDORES DE SGLT-2			
Empaglifozina	Zinman <i>et al.</i> , 2015	DM2, insuficiência cardíaca	Falência hepática e renal e cetoacidose
Dapaglifozina	Wiviott <i>et al.</i> , 2019	DM2, insuficiência cardíaca	Falência hepática e renal, hipotensão

Fonte: Adaptado de Przewak *et al.* (2022) e Shaikh (2017).

DM2: diabetes mellitus tipo 2; DRD: doença renal do diabetes; SGLT-2: cotransportador-2 de sódio-glicose.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 10. *Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care*, v. 47, n. Supplement_1, p. S179–S218, 2024.
- ARNOLD, S. V.; BHATT, D. L.; BARSNESS, G. W.; BEATTY, A. L.; DEEDWANIA, P. C.; INZUCCHI, S. E.; KOSIBOROD, M.; LEITER, L. A.; LIPSKA, K. J.; NEWMAN, J. D.; WELTY, F. K.; AMERICAN HEART ASSOCIATION COUNCIL ON LIFESTYLE AND CARDIOMETABOLIC HEALTH AND COUNCIL ON CLINICAL CARDIOLOGY. *Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation*, v. 141, p. e779–e806, 2020.
- BAKRIS, G. L.; AGARWAL, R.; CHAN, J. C.; COOPER, M. E.; GANSEVOORT, R. T.; HALLER, H.; REMUZZI, G.; ROSSING, P.; SCHMIEDER, R. E.; NOWACK, C.; KOLKHOF, P.; JOSEPH, A.; PIEPER, A.; KIMMESKAMP-KIRSCHBAUM, N.; RUILOPE, L. M.; MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONIST TOLERABILITY STUDY-DIABETIC NEPHROPATHY (ARTS-DN) STUDY GROUP. *Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. JAMA*, v. 314, p. 884–894, 2015.
- BAKRIS, G. L.; WEIR, M. R.; STUDY OF HYPERTENSION AND THE EFFICACY OF LOTREL IN DIABETES (SHIELD) INVESTIGATORS. *Achieving goal blood pressure in patients with type 2 diabetes: conventional versus fixed-dose combination approaches. J Clin Hypertens*, v. 5, n. 3, p. 202–209, 2003.
- BANGALORE, S.; KAMALAKKANNAN, G.; PARKAR, S.; MESSERLI, F.H. *Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. The American journal of medicine*, v. 120, n. 8, p. 713–719, 2007.
- BARBOSA, J. H.; OLIVEIRA, S. L.; SEARA, L. T. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, v. 52, n. 6, p. 940–950, 2008.
- BARROSO, W. K.; RODRIGUES, C. I.; BORTOLOTTI, L. A.; MOTA-GOMES, M. A.; BRANDÃO, A. A.; FEITOSA, A. D.; MACHADO, C. A.; POLI-DE-FIGUEIREDO, C. E.; AMODEO, C.; MION JÚNIOR, D.; BARBOSA, E. C.; NOBRE, F.; GUIMARÃES, I. C.; VILELA-MARTIN, J. F.; YUGAR-TOLEDO, J. C.; MAGALHÃES, M. E.; NEVES, M. F.; JARDIM, P. C.; MIRANDA, R. D.; PÓVOA, R. M.; FUCHS, S. C.; ALESSI, A.; LUCENA, A. J.; AVEZUM, A.; SOUSA, A. L.; PIO-ABREU, A.; SPOSITO, A. C.; PIERIN, A. M.; PAIVA, A. M.; SPINELLI, A. C.; NOGUEIRA, A. R.; DINAMARCO, N.; EIBEL, B.; FORJAZ, C. L.; ZANINI, C. R.; SOUZA, C. B.; SOUZA, D. S.; NILSON, E. A.; COSTA, E. F.; FREITAS, E. V.; DUARTE, E. R.; MUXFELDT, E. S.; LIMA JÚNIOR, E.; CAMPANA, E. M.; CESARINO, E. J.; MARQUES, F.; ARGENTA, F.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; BAPTISTA, F. S.; ALMEIDA, F. A.; BORELLI, F. A.; FUCHS, F. D.; PLAVNIK, F. L.;

SALLES, G. F.; FEITOSA, G. S.; SILVA, G. V.; GUERRA, G. M.; MORENO JÚNIOR, H.; FINIMUNDI, H. C.; BACK, I. C.; OLIVEIRA FILHO, J. B.; GEMELLI, J. R.; MILL, J. G.; RIBEIRO, J. M.; LOTAIF, L. A.; COSTA, L. S.; MAGALHÃES, L. B.; DRAGER, L. F.; MARTIN, L. C.; SCALA, L. C.; ALMEIDA, M. Q.; GOWDAK, M. M.; KLEIN, M. R.; MALACHIAS, M. V.; KUSCHNIR, M. C.; PINHEIRO, M. E.; BORBA, M. H.; MOREIRA FILHO, O.; PASSARELLI JÚNIOR, O.; COELHO, O. R.; VITORINO, P. V.; RIBEIRO JUNIOR, R. M.; ESPORCATTE, R.; FRANCO, R.; PEDROSA, R.; MULINARI, R. A.; PAULA, R. B.; OKAWA, R. T.; ROSA, R. F.; AMARAL, S. L.; FERREIRA-FILHO, S. R.; KAISER, S. E.; JARDIM, T. S.; GUIMARÃES, V.; KOCH, V. H.; OIGMAN, W.; NADRUZ, W. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021.

BARZILAY, J. I.; DAVIS, B. R.; BETTENCOURT, J.; MARGOLIS, K.L.; GOFF, D. C. Jr; BLACK, H.; HABIB, G.; ELLSWORTH, A.; FORCE, R. W.; WIEGMANN, T.; CIOCON, J. O.; BASILE, J. N.; ALLHAT COLLABORATIVE RESEARCH GROUP. *Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study.* **J Clin Hypertens (Greenwich)**, v. 6, p. 116–125, 2004.

BEAVERS, C. J.; DUNN, S. P.; MACAULAY, T. E. *The role of angiotensin receptor blockers in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema.* **The annals of pharmacotherapy**, v. 45, n. 4, p. 520–524, 2011.

BEDDHU, S.; CHERTOW, G. M.; GREENE, T.; WHELTON, P. K.; AMBROSIOUS, W. T.; CHEUNG, A. K.; CUTLER, J.; FINE, L.; BOUCHER, R.; WEI, G.; ZHANG, C.; KRAMER, H.; BRESS, A. P.; KIMMEL, P. L.; OPARIL, S.; LEWIS, C. E.; RAHMAN, M.; CUSHMAN, W. C. *Effects of intensive systolic blood pressure lowering on cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus on standard glycemic control and in those without diabetes mellitus: Reconciling Results from ACCORD BP and SPRINT.* **Journal of the American Heart Association**, v. 7, n. 18, p. e009326, 2018.

BERRA, C.; MANFRINI, R.; REGAZZOLI, D.; RADAELLI, M. G.; DISOTEO, O.; SOMMESE, C.; FIORINA, P.; AMBROSIO, G.; FOLLI, F. *Blood pressure control in type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension. The important ancillary role of SGLT2-inhibitors and GLP1-receptor agonists.* **Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society**, v. 160, n. 105052, p. 105052, 2020.

BERTOLUCI, M. C.; MOREIRA, R. O.; FALUDI, A.; IZAR, M. C.; SCHAAN, B. D.; VALERIO, C. M.; BERTOLAMI, M. C.; CHACRA, A. P.; MALACHIAS, M. V.; VENCIO, S.; SARAIVA, J. F.; BETTI, R.; TURATTI, L.; FONSECA, F. A.; BIANCO, H. T.; SULZBACH, M.; BERTOLAMI, A.; SALLES, J. E.; HOHL, A.; TRUJILHO, F.; LIMA, E. G.; MINAME, M. H.; ZANELLA, M. T.; LAMOUNIER, R.; SÁ, JR.; AMODEO, C.; PIRES, A. C.; SANTOS, R.D. *Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM).* **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 9, n. 1, p. 53, 2017.

BOMBIG, M. T.; NOGUEIRA; PÓVOA, R. Interações e associações de medicamentos no tratamento anti-hipertensivo-Antagonistas dos canais de cálcio. **Revista Brasileira Hipertensão**, v. v. 16, p. 226–230, 2009.

BRUNO, G.; MERLETTI, F.; BARGER, G.; NOVELLI, G.; MELIS, D.; SODDU, A.; PEROTTO, M.; PAGANO, G.; CAVALLO-PERIN, P. *Estimated glomerular filtration rate, albuminuria and mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato study*. **Diabetologia**, v. 50, n. 5, p. 941–948, 2007.

BUNDY, J. D.; LI, C.; STUCHLIK, P.; BU, X.; KELLY, T. N.; MILLS, K. T.; HE, H.; CHEN, J.; WHELTON, P. K.; HE, J. *Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: A systematic review and network meta-analysis*. **JAMA cardiology**, v. 2, n. 7, p. 775–781, 2017.

CAREY, R. M.; MUNTNER, P.; BOSWORTH, H. B.; WHELTON, P. K. *Prevention and control of hypertension: JACC health promotion series*. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 72, n. 11, p. 1278–1293, 2018.

CATALÁ-LÓPEZ, F.; MACÍAS SAINT-GERONS, D.; GONZÁLEZ-BERMEJO, D.; ROSANO, G. M.; DAVIS, B. R.; RIDAO, M.; ZARAGOZA, A.; MONTERO-COROMINAS, D.; TOBIÁS, A.; DE LA FUENTE-HONRUBIA, C.; TABARÉS-SEISDEDOS, R.; HUTTON, B. *Cardiovascular and renal outcomes of renin-angiotensin system blockade in adult patients with diabetes mellitus: A systematic review with network meta-analyses*. **PLoS medicine**, v. 13, n. 3, p. e1001971, 2016.

CHEUNG, A. K.; CHANG, T. I.; CUSHMAN, W. C.; FURTH, S. L.; HOU, F. F.; IX, J. H.; KNOLL, G. A.; MUNTNER, P.; PECOITS-FILHO, R.; SARNAK, M. J.; TOBE, S. W.; TOMSON, C. R.; LYTVYN, L.; CRAIG, J. C.; TUNNICLIFFE, D. J.; HOWELL, M.; TONELLI, M.; CHEUNG, M.; EARLEY, A.; MANN, J. F. *Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease*. **Kidney international**, v. 99, n. 3, p. 559–569, 2021.

CHIRIACÒ, M.; SACCHETTA, L.; FOROTTI, G.; LEONETTI, S.; NESTI, L.; TADDEI, S.; NATALI, A.; SOLINI, A.; TRICÒ, D. *Prognostic value of 24-hour ambulatory blood pressure patterns in diabetes: A 21-year longitudinal study*. **Diabetes, obesity & metabolism**, v. 24, n. 11, p. 2127–2137, 2022.

CREAGER, M. A.; LÜSCHER, T. F.; COSENTINO, F.; BECKMAN, J. A. *Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I*. **Circulation**, v. 108, n. 12, p. 1527–1532, 2003.

CRUICKSHANK, K.; RISTE, L.; ANDERSON, S. G.; WRIGHT, J. S.; DUNN, G.; GOSLING, R. G. *Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function?* **Circulation**, v. 106, n. 16, p. 2085–2090, 2002.

CRYER, M. J.; HORANI, T.; DIPETTE, D. J. *Diabetes and hypertension: A comparative review of current guidelines. Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, v. 18, n. 2, p. 95–100, 2016.

CUSHMAN, W. C.; EVANS, G. W.; BYINGTON, R. P.; GOFF, D. C. Jr; GRIMM, R. H. Jr; CUTLER, J. A.; SIMONS-MORTON, D. G.; BASILE, J. N.; CORSON, M. A.; PROBSTFIELD, J. L.; KATZ, L.; PETERSON, K. A.; FRIEDWALD, W. T.; BUSE, J. B.; BIGGER, J. T.; GERSTEIN, H. C.; ISMAIL-BEIGI, F; ACCORD STUDY GROUP. *Effects of intensive blood- pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med*, v. 362, p. 1575–1585, 2010.

DE BOER, I. H.; BANGALORE, S.; BENETOS, A.; DAVIS, A. M.; MICHOS, E. D.; MUNTNER, P.; ROSSING, P.; ZOUNGAS, S.; BAKRIS, G. *Diabetes and hypertension: A position statement by the American diabetes association. Diabetes care*, v. 40, n. 9, p. 1273–1284, 2017.

DOLAN, E.; STANTON, A.; THIJS, L.; HINEDI, K.; ATKINS, N.; McCLORY, S.; DEN HOND, E.; McCORMACK, P.; STAESSEN, J. A.; O'BRIEN, E. *Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. Hypertension*, v. 46, n. 1, p. 156–161, 2005.

DUGGAN, S. *Esaxerenone: First global approval. Drugs*, v. 79, n. 4, p. 477–481, 2019.

HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION (HOPE) 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*, v. 355, n. 9200, p. 253–259, 2000.

EMDIN, C. A.; RAHIMI, K.; NEAL, B.; CALLENDER, T.; PERKOVIC, V.; PATEL, A. *Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA*, v. 313, p. 603–615, 2015.

FALUDI, A. A.; IZAR, M. C.; SARAIVA, J. F.; BIANCO, H. T.; CHACRA, A. P.; BERTOLUCI, M. C.; MOREIRA, R. O.; TURATTI, L. A.; BERTOLAMI, A.; SULZBACH, M. L.; SCHAAN, B. D.; VALERIO, C. M.; BERTOLAMI, M. C.; MALACHIAS, M. V.; VENCIO, S.; BETTI, R. T.; FONSECA, F. A.; SALLES, J. E.; HOHL, A.; ROCHA, A. M. Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 109, n. 6, p. 1–31, dez. 2017.

FELDMAN, R. D.; ZOU, G. Y.; VANDERVOORT, M. K.; WONG, C. J.; NELSON, S. A.; FEAGAN, B. G. *A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. Hypertension*, v. 53, n. 4, p. 646–653, 2009.

FELÍCIO, J. S.; PACHECO, J. T.; FERREIRA, S. R.; PLAVNIK, F.; MOISÉS, V. A.; KOHLMANN, O. Jr; RIBEIRO, A. B.; ZANELLA, M. T. *Hyperglycemia and nocturnal systolic blood pressure are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive diabetic patients. **Cardiovascular diabetology***, v. 5, n. 1, p. 19, 2006.

FELÍCIO, J. S.; PACHECO, J. T.; FERREIRA, S. R.; PLAVNIK, F.; KOHLMANN, O.; RIBEIRO, A. B.; ZANELLA, M. T. Reprodutibilidade da medida ambulatorial da pressão arterial em pacientes hipertensos com diabetes melito tipo 2. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 88, n. 2, p. 206–211, 2007.

FELÍCIO, J. S.; DE SOUZA, A. C.; KOHLMANN, N.; KOHLMANN, O. Jr; RIBEIRO, A. B.; ZANELLA, M. T. *Nocturnal blood pressure fall as predictor of diabetic nephropathy in hypertensive patients with type 2 diabetes. **Cardiovascular diabetology***, v. 9, n. 1, p. 36, 2010.

FLEG, J. L.; EVANS, G. W.; MARGOLIS, K. L.; BARZILAY, J.; BASILE, J. N.; BIGGER, J. T.; CUTLER, J. A.; GRIMM, R.; PEDLEY, C.; PETERSON, K.; POP-BUSUI, R.; SPERLHILLEN, J.; CUSHMAN, W. C. *Orthostatic hypotension in the ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in diabetes) blood pressure trial: Prevalence, incidence, and prognostic significance: Prevalence, incidence, and prognostic significance. **Hypertension***, v. 68, n. 4, p. 888–895, 2016.

FRANKLIN, S. S.; THIJIS, L.; LI, Y.; HANSEN, T. W.; BOGGIA, J.; LIU, Y.; ASAYAMA, K.; BJÖRKLUND-BODEGÅRD, K.; OHKUBO, T.; JEPPESEN, J.; TORP-PEDERSEN, C.; DOLAN, E.; KUZNETSOVA, T.; STOLARZ-SKRZYPEK, K.; TIKHONOFF, V.; MALYUTINA, S.; CASIGLIA, E.; NIKITIN, Y.; LIND, L.; SANDOYA, E.; KAWECKA-JASZCZ, K.; FILIPOVSKY, J.; IMAI, Y.; WANG, J.; IBSEN, H.; O'BRIEN, E.; STAESSEN, J. A.; INTERNATIONAL DATABASE ON AMBULATORY BLOOD PRESSURE IN RELATION TO CARDIOVASCULAR OUTCOMES INVESTIGATORS. *Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice. **Hypertension***, v. 61, n. 5, p. 964–971, 2013.

FRIED, L. F.; EMANUELE, N.; ZHANG, J. H.; BROPHY, M.; CONNER, T. A.; DUCKWORTH, W.; LEEHEY, D. J.; McCULLOUGH, P. A.; O'CONNOR, T.; PALEVSKY, P. M.; REILLY, R. F.; SELIGER, S. L.; WARREN, S. R.; WATNICK, S.; PEDUZZI, P.; GUARINO, P.; VA NEPHRON-D INVESTIGATORS. *Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. **The New England journal of medicine***, v. 369, n. 20, p. 1892–1903, 2013.

GASPAR, L.; KRZULIAK, P.; KOMORNIKOVA, A.; CELECOVA, Z.; KRAHULEC, B.; BALAZ, D.; SABAKA, P.; CAPRND, M.; KUCERA, M.; RODRIGO, L.; UEHARA, Y.; DUKAT, A. *Orthostatic hypotension in diabetic patients-10-year follow-up study. **Journal of diabetes and its complications***, v. 30, n. 1, p. 67–71, 2016.

GOMES, M. B.; TANNUS, L. R.; MATHEUS, A. S.; COBAS, R. A.; PALMA, C. C.; SILVA, A. T.; NEGRATO, C. A.; DIB, S. A.; RODACKI, M.; FELÍCIO, J. S.; CANANI, L. H.

Prevalence, awareness, and treatment of hypertension in patients with type 1 diabetes: a nationwide multicenter study in Brazil. International journal of hypertension, v. 2013, p. 565263, 2013.

HACH, T.; GERICH, J.; SALSALI, A.; KIM, G.; HANTEL, S.; WOERLE, H. J.; BROEDL, U. C. *Empagliflozin improves glycemic parameters and cardiovascular risk factors in patients with Type 2 Diabetes (T2DM): Pooled data from four pivotal phase III trials. Diabetologie und Stoffwechsel*, v. 9, n. S 01, 2014.

HASHEMI, R.; RAHIMLOU, M.; BAGHDADIAN, S.; MANAFI, M. *Investigating the effect of DASH diet on blood pressure of patients with type 2 diabetes and prehypertension: Randomized clinical trial. Diabetes & metabolic syndrome*, v. 13, n. 1, p. 1–4, 2019.

HEAD, G. A.; SHAW, J. E.; DUNSTAN, D. W.; OWEN, N.; MAGLIANO, D. J.; CHADBAN, S.; ZIMMET, P. *Hypertension, white-coat hypertension and masked hypertension in Australia: findings from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study 3. Journal of hypertension*, v. 37, n. 8, p. 1615–1623, 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *Pesquisa Nacional de Saúde 2013*. 2013.

ITO, S.; ITOH, H.; RAKUGI, H.; OKUDA, Y.; IIJIMA, S. *Antihypertensive effects and safety of esaxerenone in patients with moderate kidney dysfunction. Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*, v. 44, n. 5, p. 489–497, 2021.

ITO, S.; KASHIHARA, N.; SHIKATA, K.; NANGAKU, M.; WADA, T.; OKUDA, Y.; SAWANOBORI, T. *Esaxerenone (CS-3150) in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria (ESAX-DN): Phase 3 randomized controlled clinical trial. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, v. 15, n. 12, p. 1715–1727, 2020.

IZAR, M.; FONSECA, F.; FALUDI, A.; ARAÚJO, D.; BERTOLUCI, M. Manejo da hipertensão arterial no diabetes. Em: **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2023.

IZAR, M.; FONSECA, F.; FALUDI, A.; ARAÚJO, D.; VALENTE, F.; BERTOLUCI, M. Manejo do risco cardiovascular: dislipidemia. Em: **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2022.

JACKSON, R. E.; BELLAMY, M. C. *Antihypertensive drugs. BJA education*, v. 15, n. 6, p. 280–285, 2015.

JIA, G.; SOWERS, J. R. *Hypertension in diabetes: An update of basic mechanisms and clinical disease. Hypertension*, v. 78, n. 5, p. 1197–1205, 2021.

KHANGURA, S.; KONNYU, K.; CUSHMAN, R.; GRIMSHAW, J.; MOHER, D. *Evidence summaries: the evolution of a rapid review approach*. **Systematic reviews**, v. 1, n. 1, p. 10, 2012.

KIM, C. S.; Choi, H. S.; Bae, E. H.; Kim, S. W.; Ma, S. K. *Optimal blood pressure target and measurement in patients with chronic kidney disease*. **The Korean journal of internal medicine**, v. 34, n. 6, p. 1181–1187, 2019.

KJELDSSEN, S. E.; HEDNER, T.; JAMERSON, K.; JULIUS, S.; HALEY, W. E.; ZABALGOITIA, M.; BUTT, A. R.; RAHMAN, S. N.; HANSSON, L. *Hypertension optimal treatment (HOT) study: home blood pressure in treated hypertensive subjects*. **Hypertension**, v. 31, n. 4, p. 1014–1020, 1998.

KOVACIC, J. C.; CASTELLANO, J. M.; FARKOUH, M. E.; FUSTER, V. *The relationships between cardiovascular disease and diabetes: focus on pathogenesis*. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 43, n. 1, p. 41–57, 2014.

KUSHIRO, T.; KARIO, K.; SAITO, I.; TERAMUKAI, S.; SATO, Y.; OKUDA, Y.; SHIMADA K. *Increased cardiovascular risk of treated white coat and masked hypertension in patients with diabetes and chronic kidney disease: the HONEST Study*. **Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension**, v. 40, n. 1, p. 87–95, 2017.

LAURENT, S. *Antihypertensive drugs*. **Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society**, v. 124, p. 116–125, 2017.

LEUNG, A. A.; DASKALOPOULOU, S. S.; DASGUPTA, K.; MCBRIEN, K.; BUTALIA, S.; ZARNKE, K. B.; NERENBERG, K.; HARRIS, K. C.; NAKHLA, M.; CLOUTIER, L.; GELFER, M.; LAMARRE-CLICHE, M.; MILOT, A.; BOLLI, P.; TREMBLAY, G.; MCLEAN, D.; TRAN, K. C.; TOBE, S. W.; RUZICKA, M.; BURNS, K. D.; VALLÉE, M.; PRASAD, G. V.; GRYN, S. E.; FELDMAN, R. D.; SELBY, P.; PIPE, A.; SCHIFFRIN, E. L.; McFARLANE, P. A.; OH, P.; HEGELE, R. A.; KHARA, M.; WILSON, T. W.; PENNER, S. B.; BURGESS, E.; SIVAPALAN, P.; HERMAN, R. J.; BACON, S. L.; RABKIN, S. W.; GILBERT, R. E.; CAMPBELL, T. S.; GROVER, S.; HONOS, G.; LINDSAY, P.; HILL, M. D.; COUTTS, S. B.; GUBITZ, G.; CAMPBELL, N. R.; MOE, G. W.; HOWLETT, J. G.; BOULANGER, J. M.; PREBTANI, A.; KLINE, G.; LEITER, L. A.; JONES, C.; CÔTÉ, A. M.; WOO, V.; KACZOROWSKI, J.; TRUDEAU, L.; TSUYUKI, R. T.; HIREMATH, S.; DROUIN, D.; LAVOIE, K. L.; HAMET, P.; GRÉGOIRE, J. C.; LEWANCZUK, R.; DRESSER, G. K.; SHARMA, M.; REID, D.; LEAR, S. A.; MOULLEC, G.; GUPTA, M.; MAGEE, L. A.; LOGAN, A. G.; DIONNE, J.; FOURNIER, A.; BENOIT, G.; FEBER, J.; POIRIER, L.; PADWAL, R. S.; RABI, D. M.; HYPERTENSION CANADA. *Hypertension Canada's 2017 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults*. **The Canadian journal of cardiology**, v. 33, n. 5, p. 557–576, 2017.

LEVEY, A. S.; BOSCH, J. P.; LEWIS, J. B.; GREENE, T.; ROGERS, N.; ROTH, D. *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. **Annals of internal medicine***, v. 130, n. 6, p. 461, 1999.

LEVEY, A. S.; STEVENS, L. A.; SCHMID, C. H.; ZHANG, Y. L.; CASTRO, A. F. 3rd; FELDMAN, H. I.; KUSEK, J. W.; EGGERS, P.; VAN LENTE, F.; GREENE, T.; CORESH, J.; CKD-EPI (CHRONIC KIDNEY DISEASE EPIDEMIOLOGY COLLABORATION). *A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Annals of internal medicine***, v. 150, n. 9, p. 604–612, 2009.

LLOYD-JONES, D. M.; BRAUN, L. T.; NDUMELE, C. E.; SMITH, S. C. Jr; SPERLING, L. S.; VIRANI, S. S.; BLUMENTHAL, R. S. *Use of risk assessment tools to guide decision-making in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: A special report from the American heart association and American college of cardiology. **Journal of the American College of Cardiology***, v. 73, n. 24, p. 3153–3167, 2019.

MAKANI, H.; BANGALORE, S.; DE SOUZA, K. A.; SHAH, A.; MESSERLI, F. H. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 346, n. jan28 1, p. f360, 2013.

MALACHIAS, M. V.; GOMES, M. A.; NOBRE, F.; ALESSI, A.; FEITOSA, A. D.; COELHO, E. B. Capítulo 2 - diagnóstico e classificação. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 107, n. 3 Suppl 3, p. 7–13, 2016.

MANCIA, G.; BOMBELLI, M.; FACCHETTI, R.; MADOTTO, F.; QUARTI-TREVANO, F.; GRASSI, G.; SEGA, R. *Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. **Journal of hypertension***, v. 27, n. 8, p. 1672–1678, 2009.

McCOMB, M. N.; CHAO, J. Y.; NG, T. M. *Direct vasodilators and sympatholytic agents. **Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics***, v. 21, n. 1, p. 3–19, 2016.

MEHDI, U. F.; ADAMS-HUET, B.; RASKIN, P.; VEGA, G. L.; TOTO, R. D. *Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN***, v. 20, n. 12, p. 2641–2650, 2009.

MUNTNER, P.; COLANTONIO, L. D.; CUSHMAN, M.; GOFF, D. C. Jr; HOWARD, G.; HOWARD, V. J.; KISSELA, B.; LEVITAN, E. B.; LLOYD-JONES, D. M.; SAFFORD, M. M. *Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease Pooled Cohort risk equations. **JAMA: the journal of the American Medical Association***, v. 311, n. 14, p. 1406–1415, 2014.

NAZARZADEH, M.; BIDEL, Z.; CANOY, D.; COPLAND, E.; WAMIL, M.; MAJERT, J.; BYRNE, K. S.; SUNDSTRÖM, J.; TEO, K.; DAVIS, B. R.; CHALMERS, J.; PEPINE, C. J.; DEHGHAN, A.; BENNETT, D. A.; SMITH, G. D.; RAHIMI, K.; BLOOD PRESSURE LOWERING TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATION. *Blood pressure lowering and*

risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. Lancet, v. 398, n. 10313, p. 1803–1810, 2021.

NILSON, E. A.; ANDRADE, R. C.; BRITO, D. A.; OLIVEIRA, M. L. Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. *Revista panamericana de salud publica [Pan American journal of public health]*, v. 44, p. 1, 2020.

NOBRE, F.; MION JÚNIOR, D.; GOMES, M. A.; BARBOSA, E. C.; RODRIGUES, C. I.; NEVES, M. F.; BRANDÃO, A. A.; ALESSI, A. A.; FEITOSA, A. M.; MACHADO, C. A.; POLI-DE-FIGUEIREDO, C. E.; AMODEO, C.; FORJAZ, C. L.; GIORGI, D. M.; COELHO, E. B.; LIMA Jr., E.; PLAVNIK, F. L.; SILVA, G. V.; CHAVES Jr., H.; VILELA-MARTIN, J. F.; RIBEIRO, J. M.; GUSMÃO, J. L.; YUGAR-TOLEDO, J. C.; BORTOLOTO, L. A.; SCALA, L. C.; MALACHIAS, M. V.; WAJNGARTEN, M.; GUS, M.; PASSARELLI Jr., O.; JARDIM, P. C.; MIRANDA, R. D.; PAULA, R. B.; FERREIRA-FILHO, S. R.; ANDRADE, S.; GELEILETE, T. J.; KOCH, V. H.; SOUZA, W. K.; OIGMAN, W.; PÓVOA, R. M. 6a Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4a Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, n. 5, 2018.

OHISHI, M. *Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology. Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*, v. 41, n. 6, p. 389–393, 2018.

OZEMEK, C.; LADDU, D. R.; ARENA, R.; LAVIE, C. J. *The role of diet for prevention and management of hypertension. Current opinion in cardiology*, v. 33, n. 4, p. 388–393, 2018.

PALMER, S. C.; MAVRIDIS, D.; NAVARESE, E.; CRAIG, J. C.; TONELLI, M.; SALANTI, G.; WIEBE, N.; RUOSPO, M.; WHEELER, D. C.; STRIPPOLI, G. F. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet*, v. 385, n. 9982, p. 2047–2056, 2015.

PARVING, H.-H.; LEHNERT, H.; BRÖCHNER-MORTENSEN, J.; D.; GOMIS, R.; ANDERSEN, S.; ARNER, P.; FOR THE IRBESARTAN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND MICROALBUMINURIA STUDY GROUP. *The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. The New England journal of medicine*, v. 345, n. 12, p. 870–878, 2001.

PARVING, H.-H.; BRENNER, B. M.; MCMURRAY, J. J.; DE ZEEUW, D.; HAFFNER, S. M.; SOLOMON, S. D.; CHATURVEDI, N.; PERSSON, F.; DESAI, A. S.; NICOLAIDES, M.; RICHARD, A.; XIANG, Z.; BRUNEL, P.; PFEFFER, M. A.; ALTITUDE INVESTIGATORS. *Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. The New England journal of medicine*, v. 367, n. 23, p. 2204–2213, 2012.

PAULA, T. P.; VIANA, L. V.; NETO, A. T.; LEITÃO, C. B.; GROSS, J. L.; AZEVEDO, M. J. *Effects of the DASH diet and walking on blood pressure in patients with type 2 diabetes and*

uncontrolled hypertension: A randomized controlled trial. **Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)**, v. 17, n. 11, p. 895–901, 2015.

PITT, B.; FILIPPATOS, G.; AGARWAL, R.; ANKER, S. D.; BAKRIS, G. L.; ROSSING, P.; JOSEPH, A.; KOLKHOF, P.; NOWACK, C.; SCHLOEMER, P.; RUILOPE, L. M.; FIGARO-DKD INVESTIGATORS. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. **The New England journal of medicine**, v. 385, n. 24, p. 2252–2263, 2021.

PRZEZAK, A.; BIELKA, W.; PAWLIK, A. Hypertension and type 2 diabetes-the novel treatment possibilities. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 12, 2022.

RODACKI, M.; OLIVEIRA, J. E.; MILECH, A. Hipertensão e diabetes. In: **Endocrinologia e Diabetes**. MedBook, 2009.

ROERECKE, M.; KACZOROWSKI, J.; MYERS, M. G. Comparing automated office blood pressure readings with other methods of blood pressure measurement for identifying patients with possible hypertension: A systematic review and meta-analysis. **JAMA internal medicine**, v. 179, n. 3, p. 351–362, 2019.

SAIZ, L. C.; GORRICHIO, J.; GARJÓN, J.; CELAYA, M. C.; ERVITI, J.; LEACHE, L. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. **The Cochrane library**, v. 2020, n. 9, 2020.

SALLES, G. F.; LEITE, N. C.; PEREIRA, B. B.; NASCIMENTO, E. M.; CARDOSO, C. R. 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. **Journal of hypertension**, v. 31, n. 11, p. 2176–2186, 2013.

SATO, A.; HAYASHI, K.; NARUSE, M.; SARUTA, T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. **Hypertension**, v. 41, n. 1, p. 64–68, 2003.

SCHRIER, R. W.; ESTACIO, R. O.; MEHLER, P. S.; HIATT, W. R. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. **Nature clinical practice. Nephrology**, v. 3, n. 8, p. 428–438, 2007.

SCHRIER, R. W.; ESTACIO, R. O.; JEFFERS, B. Appropriate Blood Pressure Control in NIDDM (ABCD) trial. **Diabetologia**, v. 39, n. 12, p. 1646–1654, 1996.

SERAVALLE, G.; GRASSI, G. Sympathetic nervous system, hypertension, obesity and metabolic syndrome. **High blood pressure & cardiovascular prevention: the official journal of the Italian Society of Hypertension**, v. 23, n. 3, p. 175–179, 2016.

SHAH, A. S.; ZEITLER, P. S.; WONG, J.; PENA, A. S.; WICKLOW, B.; ARSLANIAN, S.; CHANG, N.; FU, J.; DABADGHAO, P.; PINHAS-HAMIEL, O.; URAKAMI, T.; CRAIG, M. E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. **Pediatric diabetes**, v. 23, n. 7, p. 872–902, 2022.

SHAIKH, A. *A practical approach to hypertension management in diabetes. Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders*, v. 8, n. 5, p. 981–989, 2017.

SHARMAN, J. E.; TAN, I.; STERGIOU, G. S.; LOMBARDI, C.; SALADINI, F.; BUTLIN, M.; PADWAL, R.; ASAYAMA, K.; AVOLIO, A.; BRADY, T. M.; MURRAY, A.; PARATI, G. *Automated “oscillometric” blood pressure measuring devices: how they work and what they measure. Journal of human hypertension*, v. 37, n. 2, p. 93–100, 2023.

SILVA, I. V. G.; DE FIGUEIREDO, R. C.; RIOS, D. R. *Effect of different classes of antihypertensive drugs on endothelial function and inflammation. International journal of molecular sciences*, v. 20, n. 14, p. 3458, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de diabetes (2019-2020)**. São Paulo: Clannad, 2019.

SPALLONE, V. *Blood pressure variability and autonomic dysfunction. Current diabetes reports*, v. 18, n. 12, p. 137, 2018.

SUN, F.; JIANG, D.; CAI, J. *Effects of valsartan combined with α -lipoic acid on renal function in patients with diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis. BMC endocrine disorders*, v. 21, n. 1, p. 178, 2021.

THE SPRINT RESEARCH GROUP. *A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. The New England journal of medicine*, v. 373, n. 22, p. 2103–2116, 2015.

TZUR, I.; IZHAKIAN, S.; GORELIK, O. *Orthostatic hypotension: definition, classification and evaluation. Blood pressure*, v. 28, n. 3, p. 146–156, 2019.

UUSITUPA, M.; KHAN, T. A.; VIGUILIOUK, E.; KAHLEOVA, H.; RIVELLESE, A. A.; HERMANSEN, K.; PFEIFFER, A.; THANOPOULOU, A.; SALAS-SALVADÓ, J.; SCHWAB, U.; SIEVENPIPER, J. L. *Prevention of type 2 diabetes by lifestyle changes: A systematic review and meta-analysis. Nutrients*, v. 11, n. 11, p. 2611, 2019.

VIAZZI, F.; BONINO, B.; MIRIJELLO, A.; FIORETTO, P.; GIORDA, C.; CERIELLO, A.; GUIDA, P.; RUSSO, G. T.; DE COSMO, S.; PONTREMOLI, R.; AMD-ANNALS STUDY GROUP. *Long-term blood pressure variability and development of chronic kidney disease in type 2 diabetes. Journal of hypertension*, v. 37, n. 4, p. 805–813, 2019.

VISTISEN, D.; ANDERSEN, G. S.; HANSEN, C. S.; HULMAN, A.; HENRIKSEN, J. E.; BECH-NIELSEN, J.; JØRGENSEN, M. E. *Prediction of first cardiovascular disease event in type 1 diabetes mellitus: The steno type 1 risk engine. Circulation*, v. 133, n. 11, p. 1058–1066, 2016.

VISTISEN, D.; ANDERSEN, G. S.; HULMAN, A.; MCGURNAGHAN, S. J.; COLHOUN, H. M.; HENRIKSEN, J. E.; THOMSEN, R. W.; PERSSON, F.; ROSSING, P.; JØRGENSEN, M. E. *A validated prediction model for end-stage kidney disease in type 1 diabetes. Diabetes care*, v. 44, n. 4, p. 901–907, 2021.

WAN, N.; RAHMAN, A.; NISHIYAMA, A. *Esaxerenone, a novel nonsteroidal mineralocorticoid receptor blocker (MRB) in hypertension and chronic kidney disease. Journal of human hypertension*, v. 35, n. 2, p. 148–156, 2021.

WEBER, M. A.; BAKRIS, G. L.; JAMERSON, K.; WEIR, M.; KJELDSSEN, S. E.; DEVEREUX, R. B.; VELAZQUEZ, E. J.; DAHLÖF, B.; KELLY, R. Y.; HUA, T. A.; HESTER, A.; PITT, B.; ACCOMPLISH INVESTIGATORS. *Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol*, v. 56, p. 77–85, 2010.

WEBSTER, R.; SALAM, A.; De SILVA, H. A.; SELAK, V.; STEPIEN, S.; RAJAPAKSE, S.; AMARASEKARA, S.; AMARASENA, N.; BILLOT, L.; DE SILVA, A. P.; FERNANDO, M.; GUGGILLA, R.; JAN, S.; JAYAWARDENA, J.; MAULIK, P. K.; MENDIS, S.; MUNASINGHE, J.; NAIK, N.; PRABHAKARAN, D.; RANASINGHE, G.; THOM, S.; TISSERRA, N.; SENARATNE, V.; WIJEKOON, S.; WIJEYASINGAM, S.; RODGERS, A.; PATEL, A.; TRIUMPH STUDY GROUP. *Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial. JAMA*, v. 320, p. 566–579, 2018.

WHELTON, P. K.; CAREY, R. M.; ARONOW, W. S.; CASEY, de Jr; COLLINS, K. J.; DENNISON HIMMELFARB, C.; DePALMA, S. M.; GIDDING, S.; JAMERSON, K. A.; JONES, D. W.; MacLAUGHING, E. J.; MUNTNER, P.; OVBIAGELE, B.; SMITH, S. C. Jr; SPENCER, C. C.; STAFFORD, R. S.; TALER, S. J.; THOMAS, R. J.; WILLIAMS, K. A. Sr; WILLIAMSON, J. D.; WRIGHT, J. T. Jr. *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. Hypertension*, v. 71, n. 6, 2018.

WILLIAMS, B.; MANCIA, G.; SPIERING, W.; AGABITI ROSEI, E.; AZIZI, M.; BURNIER, M.; CLEMENT, D. L.; COCA, A.; De SIMONE, G.; DOMINICZAK, A.; KAHAN, T.; MAHFOUD, F.; REDON, J.; RUILOPE, L.; ZANCHETTI, A.; KERINS, M.; KJELDSSEN, S. E.; KREUTZ, R.; LAURENT, S.; LIP, G. Y.; McMANUS, R.; NARKIEWICZ, K.; RUSCHITZKA, F.; SCHMIEDER, R. E.; SHLYAKHTO, E.; TSIIOUFIS, C.; ABOYANS, V.; DESORMAIS, I.; ESC SCIENTIFIC DOCUMENT GROUP. *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European heart journal*, v. 39, n. 33, p. 3021–3104, 2018.

WIVIOTT, S. D.; RAZ, I.; BONACA, M. P.; MOSENZON, O.; KATO, E. T.; CAHN, A.; SILVERMAN, M. G.; ZELNIKER, T. A.; KUDER, J. F.; MURPHY, S. A.; BHATT, D. L.; LEITER, L. A.; MCGUIRE, D. K.; WILDING, J. P.; RUFF, C. T.; GAUSE-NILSSON, I. A.; FREDRIKSSON, M.; JOHANSSON, P. A.; LANGKILDE, A. M.; SABATINE, M. S.;

DECLARE–TIMI 58 INVESTIGATORS. *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. **N Engl J Med**, v. 380, n. 4, p. 347–357, 2019.

WONG, D.; TSAI, P. N.; IP, K. Y.; IRWIN, M. G. *New antihypertensive medications and clinical implications*. **Best practice & research. Clinical anaesthesiology**, v. 32, n. 2, p. 223–235, 2018.

YUSUF, S.; TEO, K.; ANDERSON, C.; POGUE, J.; DYAL, L.; COPLAND, I.; SCHUMACHER, H.; DAGENAIS, G.; SLEIGHT, P.; TELMISARTAN RANDOMISED ASSESSMENT STUDY IN ACE INTOLERANT SUBJECTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE (TRANSCEND) INVESTIGATORS. *Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial*. **Lancet**, v. 372, p. 1174–1183, 2008a.

YUSUF, S.; TEO, K. K.; POGUE, J.; DYAL, L.; COPLAND, I.; SCHUMACHER, H.; DAGENAIS, G.; SLEIGHT, P.; ANDERSON, C.; ONTARGET INVESTIGATORS. *Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events*. **N Engl J Med**, v. 358, n. 15, p. 1547–1559, 2008b.

ZANCHETTI, A.; LIU, L.; MANCIA, G.; PARATI, G.; GRASSI, G.; STRAMBABADIALE, M.; SILANI, V.; BILO, G.; CORRAO, G.; ZAMBON, A.; SCOTTI, L.; ZHANG, X.; WANG, H.; ZHANG, Y.; ZHANG, X.; GUAN, T. R.; BERGE, E.; REDON, J.; NARKIEWICZ, K.; DOMINICZAK, A.; NILSSON, P.; VIIGIMAA, M.; LAURENT, S.; AGABITI-ROSEI, E.; WU, Z.; ZHU, D.; RODICIO, J. L.; RUILOPE, L. M.; MARTELL-CLAROS, N.; PINTO, F.; SCHMIEDER, R. E.; BURNIER, M.; BANACH, M.; CIFKOVA, R.; FARSANG, C.; KONRADI, A.; LAZAREVA, I.; SIRENKO, Y.; DOROBANTU, M.; POSTADZHIYAN, A.; ACCETTO, R.; JELAKOVIC, B.; LOVIC, D.; MANOLIS, A. J.; STYLIANOU, P.; ERDINE, S.; DICKER, D.; WEI, G.; XU, C.; XIE, H.; COCA, A.; O'BRIEN, J.; FORD, G. *Blood pressure and LDL-cholesterol targets for prevention of recurrent strokes and cognitive decline in the hypertensive patient: design of the European Society of Hypertension-Chinese Hypertension League Stroke in Hypertension Optimal Treatment randomized trial*. **Journal of hypertension**, v. 32, n. 9, p. 1888–1897, 2014.

ZHOU, Y.; KE, S. J.; QIU, X. P.; LIU, L. B. *Prevalence, risk factors, and prognosis of orthostatic hypotension in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis*. **Medicine**, v. 96, n. 36, p. e8004, 2017.

ZIEMAN, S. J.; MELENOVSKY, V.; KASS, D. A. *Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness*. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 25, n. 5, p. 932–943, 2005.

ZINMAN, B.; WANNER, C.; LACHIN, J. M.; FITCHETT, D.; BLUHMKI, E.; HANTEL, S.; MATTHEUS, M.; DEVINS, T.; JOHANSEN, O. E.; WOERLE, H. J.; BROEDL, U. C.; INZUCCHI, S. E.; EMPA-REG OUTCOME INVESTIGATORS. *Empagliflozin*,

Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. **N Engl J Med**, v. 373, n. 22, p. 2117–2128, 2015.

APÊNDICE B - LISTA DE ARTIGOS SELECIONADOS ATRAVÉS DA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Quadro 1 – Distribuição dos artigos selecionados de acordo com autor, título, periódico, tipo de estudo e nível de evidência.

#	AUTOR	TÍTULO DO ARTIGO	PERIÓDICO	TIPO DE ESTUDO	NE
1	<i>American Diabetes Association Professional Practice Committee</i>	<i>Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024</i>	<i>Diabetes Care</i>	Diretriz	1
2	Arnold <i>et al.</i>	<i>Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association</i>	<i>Circulation</i>	Diretriz	1
3	Bakris <i>et al.</i>	<i>Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial</i>	JAMA	Estudo clínico randomizado	2
4	Bakris <i>et al.</i>	<i>Achieving goal blood pressure in patients with type 2 diabetes: conventional versus fixed-dose combination approaches</i>	<i>J Clin Hypertens</i>	Estudo clínico randomizado	2
5	Bangalore <i>et al.</i>	<i>Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis</i>	<i>The American journal of medicine</i>	Metanálise	1
6	Barbosa; Oliveira; Seara	O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes	Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia	Revisão de literatura	1
7	Barroso <i>et al.</i>	Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020	Arquivos brasileiros de cardiologia	Diretriz	1
8	Barzilay <i>et al.</i>	<i>Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study</i>	<i>J Clin Hypertens</i>	Estudo clínico randomizado	2
9	Beavers; Dunn; Macaulay	<i>The role of angiotensin receptor blockers in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema</i>	<i>The annals of pharmacotherapy</i>	Revisão de literatura	1
10	Beddhu <i>et al.</i>	<i>Effects of intensive systolic blood pressure lowering on cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus on standard glycemic control and in those without diabetes mellitus: Reconciling Results from ACCORD BP and SPRINT</i>	<i>Journal of the American Heart Association</i>	Revisão sistemática	1
11	Berra <i>et al.</i>	<i>Blood pressure control in type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension. The important ancillary role of SGLT2-inhibitors and GLP1-receptor agonists</i>	<i>Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society</i>	Revisão de literatura	1

12	Bertoluci <i>et al.</i>	<i>Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM)</i>	<i>Diabetology & metabolic syndrome</i>	Diretriz	1
13	Bombig; Nogueira; Póvoa	Interações e associações de medicamentos no tratamento anti-hipertensivo - Antagonistas dos canais de cálcio	Revista Brasileira Hipertensão	Revisão de literatura	1
14	Bruno <i>et al.</i>	<i>Estimated glomerular filtration rate, albuminuria and mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato study</i>	<i>Diabetologia</i>	Estudo de coorte	3
15	Bundy <i>et al.</i>	<i>Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: A systematic review and network meta-analysis</i>	<i>JAMA cardiology</i>	Revisão sistemática	1
16	Carey <i>et al.</i>	<i>Prevention and control of hypertension: JACC health promotion series</i>	<i>Journal of the American College of Cardiology</i>	Revisão de literatura	1
17	Catalá-López <i>et al.</i>	<i>Cardiovascular and renal outcomes of renin-angiotensin system blockade in adult patients with diabetes mellitus: A systematic review with network meta-analyses</i>	<i>PLoS medicine</i>	Revisão sistemática e metanálise	1
18	Cheung <i>et al.</i>	<i>Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease</i>	<i>Kidney international</i>	Diretriz	1
19	Chiriaco <i>et al.</i>	<i>Prognostic value of 24-hour ambulatory blood pressure patterns in diabetes: A 21-year longitudinal study</i>	<i>Diabetes, obesity & metabolism</i>	Estudo de coorte	3
20	Creager <i>et al.</i>	<i>Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I</i>	<i>Circulation</i>	Revisão de literatura	1
21	Cruickshank <i>et al.</i>	<i>Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function?</i>	<i>Circulation</i>	Estudo de coorte	3
22	Cryer; Horani; Dipette	<i>Diabetes and hypertension: A comparative review of current guidelines</i>	<i>Journal of clinical hypertension</i>	Revisão de literatura	1
23	Cushman <i>et al.</i>	<i>Effects of intensive blood- pressure control in type 2 diabetes mellitus.</i>	<i>N Engl J Med</i>	Estudo clínico randomizado	2
24	De Boer <i>et al.</i>	<i>Diabetes and hypertension: A position statement by the American diabetes association.</i>	<i>Diabetes care</i>	Diretriz	1
25	Dolan <i>et al.</i>	<i>Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study</i>	<i>Hypertension</i>	Estudo de coorte	3
26	Duggan	<i>Esaxerenone: First global approval</i>	<i>Drugs</i>	Estudo clínico randomizado	2

27	<i>Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators</i>	<i>Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy</i>	Lancet	Estudo clínico randomizado	2
28	Emdin <i>et al.</i>	<i>Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis</i>	JAMA	Revisão sistemática e metanálise	1
29	Faludi <i>et al.</i>	Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)	Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Diretriz	1
30	Feldman <i>et al.</i>	<i>A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial</i>	<i>Hypertension</i>	Estudo clínico randomizado	2
31	Felício <i>et al.</i>	<i>Hyperglycemia and nocturnal systolic blood pressure are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive diabetic patients</i>	<i>Cardiovascular diabetology</i>	Estudo não randomizado e/ou controlado	3
32	Felício <i>et al.</i>	Reprodutibilidade da medida ambulatorial da pressão arterial em pacientes hipertensos com diabetes melito tipo 2	Arquivos brasileiros de cardiologia	Estudo controlado	3
33	Felício <i>et al.</i>	<i>Nocturnal blood pressure fall as predictor of diabetic nephropathy in hypertensive patients with type 2 diabetes</i>	<i>Cardiovascular diabetology</i>	Estudo não randomizado e/ou controlado	3
34	Fleg <i>et al.</i>	<i>Orthostatic hypotension in the ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in diabetes) blood pressure trial: Prevalence, incidence, and prognostic significance: Prevalence, incidence, and prognostic significance</i>	<i>Hypertension</i>	Estudo clínico randomizado	2
35	Franklin <i>et al.</i>	<i>Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice.</i>	<i>Hypertension</i>	Estudo não randomizado e/ou controlado	3
36	Fried <i>et al.</i>	<i>Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy</i>	<i>The New England journal of medicine</i>	Estudo clínico randomizado	2
37	Gaspar <i>et al.</i>	<i>Orthostatic hypotension in diabetic patients-10-year follow-up study</i>	<i>Journal of diabetes and its complications</i>	Estudo observacional retrospectivo	3
38	Gomes <i>et al.</i>	<i>Prevalence, awareness, and treatment of hypertension in patients with type 1 diabetes: a nationwide multicenter study in Brazil</i>	<i>International journal of hypertension</i>	Estudo transversal	3
39	Hach <i>et al.</i>	<i>Empagliflozin improves glycemic parameters and cardiovascular risk factors in patients with Type 2 Diabetes (T2DM): Pooled data from four pivotal phase III trials</i>	<i>Diabetologie und Stoffwechsel</i>	Estudo clínico randomizado	2

40	Hashemi <i>et al.</i>	<i>Investigating the effect of DASH diet on blood pressure of patients with type 2 diabetes and prehypertension: Randomized clinical trial</i>	<i>Diabetes & metabolic syndrome</i>	Estudo clínico randomizado	2
41	Head <i>et al.</i>	<i>Hypertension, white-coat hypertension and masked hypertension in Australia: findings from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study 3.</i>	<i>Journal of hypertension</i>	Estudo de coorte	3
42	Ito <i>et al.</i>	<i>Antihypertensive effects and safety of esaxerenone in patients with moderate kidney dysfunction</i>	<i>Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension</i>	Estudo não randomizado	3
43	Ito <i>et al.</i>	<i>Esaxerenone (CS-3150) in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria (ESAX-DN): Phase 3 randomized controlled clinical trial</i>	<i>Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN</i>	Estudo clínico randomizado	2
44	Izar <i>et al.</i>	Manejo da hipertensão arterial no diabetes	Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes	Diretriz	1
45	Izar <i>et al.</i>	Manejo do risco cardiovascular: dislipidemia	Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes	Diretriz	1
46	Jackson; Bellamy	<i>Antihypertensive drugs</i>	<i>BJA education</i>	Revisão de literatura	1
47	Jia; Sowers	<i>Hypertension in diabetes: An update of basic mechanisms and clinical disease</i>	<i>Hypertension</i>	Revisão de literatura	1
48	Kim <i>et al.</i>	<i>Optimal blood pressure target and measurement in patients with chronic kidney disease</i>	<i>The Korean journal of internal medicine</i>	Revisão de literatura	1
49	Kjeldsen <i>et al.</i>	<i>Hypertension optimal treatment (HOT) study: home blood pressure in treated hypertensive subjects</i>	<i>Hypertension</i>	Estudo clínico randomizado	2
50	Kovacic <i>et al.</i>	<i>The relationships between cardiovascular disease and diabetes: focus on pathogenesis</i>	<i>Endocrinology and metabolism clinics of North America</i>	Revisão de literatura	1
51	Kushiro <i>et al.</i>	<i>Increased cardiovascular risk of treated white coat and masked hypertension in patients with diabetes and chronic kidney disease: the HONEST Study</i>	<i>Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension</i>	Estudo clínico randomizado	2
52	Laurent	<i>Antihypertensive drugs</i>	<i>Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society</i>	Revisão de literatura	1
53	Leung <i>et al.</i>	<i>Hypertension Canada's 2017 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults</i>	<i>The Canadian journal of cardiology</i>	Diretriz	1
54	Levey <i>et al.</i>	<i>A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation</i>	<i>Annals of internal medicine</i>	Estudo transversal	3

55	Levey <i>et al.</i>	<i>A new equation to estimate glomerular filtration rate</i>	<i>Annals of internal medicine</i>	Estudo transversal	3
56	Lloyd-Jones <i>et al.</i>	<i>Use of risk assessment tools to guide decision-making in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: A special report from the American heart association and American college of cardiology</i>	<i>Journal of the American College of Cardiology</i>	Revisão de literatura	1
57	Makani <i>et al.</i>	Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials	BMJ (Clinical research ed.)	Metanálise	1
58	Malachias <i>et al.</i>	Capítulo 2 - diagnóstico e classificação	Arquivos brasileiros de cardiologia	Diretriz	1
59	Mancia <i>et al.</i>	<i>Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension</i>	<i>Journal of hypertension</i>	Estudo não randomizado e/ou controlado	3
60	McComb; Chao; Ng	<i>Direct vasodilators and sympatholytic agents.</i>	<i>Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics</i>	Revisão de literatura	1
61	Mehdi <i>et al.</i>	<i>Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy</i>	<i>Journal of the American Society of Nephrology: JASN</i>	Estudo clínico randomizado	2
62	Muntner <i>et al.</i>	<i>Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease Pooled Cohort risk equations</i>	JAMA	Estudo não randomizado e/ou controlado	3
63	Nazarzadeh <i>et al.</i>	<i>Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis</i>	Lancet	Metanálise	1
64	Nilson <i>et al.</i>	Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018	<i>Revista panamericana de salud publica</i>	Revisão de literatura	1
65	Nobre <i>et al.</i>	6a Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4a Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial	Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Diretriz	1
66	Ohishi	<i>Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology</i>	<i>Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension</i>	Revisão de literatura	1
67	Ozemek <i>et al.</i>	<i>The role of diet for prevention and management of hypertension</i>	<i>Current opinion in cardiology</i>	Revisão de literatura	1
68	Palmer <i>et al.</i>	Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis	Lancet	Metanálise	1
69	Parving <i>et al.</i>	<i>The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes</i>	<i>The New England journal of medicine</i>	Estudo clínico randomizado	2
70	Parving <i>et al.</i>	<i>Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes</i>	<i>The New England journal of medicine</i>	Estudo clínico randomizado	2

71	Paula <i>et al.</i>	<i>Effects of the DASH diet and walking on blood pressure in patients with type 2 diabetes and uncontrolled hypertension: A randomized controlled trial</i>	<i>Journal of clinical hypertension</i>	Estudo clínico randomizado	2
72	Pitt <i>et al.</i>	<i>Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes</i>	<i>The New England journal of medicine</i>	Estudo clínico randomizado	2
73	Przezak; Bielka; Pawlik	<i>Hypertension and type 2 diabetes- the novel treatment possibilities</i>	<i>International journal of molecular sciences</i>	Revisão de literatura	1
74	Roerecke; Kaczorowski; Myers	<i>Comparing automated office blood pressure readings with other methods of blood pressure measurement for identifying patients with possible hypertension: A systematic review and meta-analysis</i>	<i>JAMA internal medicine</i>	Revisão sistemática e metanálise	1
75	Saiz <i>et al.</i>	<i>Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease</i>	<i>The Cochrane library</i>	Revisão sistemática	1
76	Salles <i>et al.</i>	<i>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</i>	<i>Journal of hypertension</i>	Estudo de coorte	3
77	Sato <i>et al.</i>	<i>Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy</i>	Hypertension	Estudo não randomizado e/ou controlado	3
78	Schrier <i>et al.</i>	<i>Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial.</i>	<i>Nature clinical practice. Nephrology</i>	Estudo clínico randomizado	2
79	Schrier <i>et al.</i>	<i>Appropriate Blood Pressure Control in NIDDM (ABCD) trial</i>	<i>Diabetologia</i>	Estudo clínico randomizado	2
80	Seravalle; Grassi	<i>Sympathetic nervous system, hypertension, obesity and metabolic syndrome</i>	<i>High blood pressure & cardiovascular prevention: the official journal of the Italian Society of Hypertension</i>	Revisão de literatura	1
81	Shah <i>et al.</i>	<i>ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents</i>	<i>Pediatric diabetes</i>	Diretriz	1
82	Shaikh	<i>A practical approach to hypertension management in diabetes</i>	<i>Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders</i>	Revisão de literatura	1
83	Sharman <i>et al.</i>	<i>Automated “oscillometric” blood pressure measuring devices: how they work and what they measure</i>	<i>Journal of human hypertension</i>	Revisão de literatura	1
84	Silva; De Figueiredo; Rios	<i>Effect of different classes of antihypertensive drugs on endothelial function and inflammation.</i>	<i>International journal of molecular sciences</i>	Revisão de literatura	1

85	Sociedade Brasileira de Diabetes	Diretrizes da Sociedade Brasileira de diabetes (2019-2020)	Clannad	Diretriz	1
86	Spallone	<i>Blood pressure variability and autonomic dysfunction</i>	<i>Current diabetes reports</i>	Revisão de literatura	1
87	Sun; Jiang; Cai	<i>Effects of valsartan combined with α-lipoic acid on renal function in patients with diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis</i>	<i>BMC endocrine disorders</i>	Revisão sistemática e metanálise	1
88	The Sprint Research Group	<i>A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control</i>	<i>The New England journal of medicine</i>	Estudo clínico randomizado	2
89	Tzur; Izhakian; Gorelik	<i>Orthostatic hypotension: definition, classification and evaluation</i>	<i>Blood pressure</i>	Revisão de literatura	1
90	Uusitupa <i>et al.</i>	<i>Prevention of type 2 diabetes by lifestyle changes: A systematic review and meta-analysis</i>	<i>Nutrients</i>	Revisão sistemática e metanálise	1
91	Viazzi <i>et al.</i>	<i>Long-term blood pressure variability and development of chronic kidney disease in type 2 diabetes</i>	<i>Journal of hypertension</i>	Estudo de coorte	3
92	Vistisen <i>et al.</i>	<i>Prediction of first cardiovascular disease event in type 1 diabetes mellitus: The steno type 1 risk engine</i>	<i>Circulation</i>	Estudo não randomizado e/ou controlado	3
93	Vistisen <i>et al.</i>	<i>A validated prediction model for end-stage kidney disease in type 1 diabetes</i>	<i>Diabetes care</i>	Estudo não randomizado e/ou controlado	3
94	Wan; Rahman; Nishiyama	<i>Esaxerenone, a novel nonsteroidal mineralocorticoid receptor blocker (MRB) in hypertension and chronic kidney disease</i>	<i>Journal of human hypertension</i>	Revisão de literatura	1
95	Weber <i>et al.</i>	<i>Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes</i>	<i>J Am Coll Cardiol</i>	Estudo clínico randomizado	2
96	Webster <i>et al.</i>	<i>Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial</i>	JAMA	Estudo clínico randomizado	2
97	Whelton <i>et al.</i>	<i>2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines</i>	<i>Circulation</i>	Diretriz	1
98	Williams <i>et al.</i>	<i>2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension</i>	<i>European heart journal</i>	Diretriz	1
99	Wiviott <i>et al.</i>	<i>Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes</i>	<i>N Engl J Med</i>	Estudo clínico randomizado	2
100	Wong <i>et al.</i>	<i>New antihypertensive medications and clinical implications</i>	<i>Best practice & research. Clinical anaesthesiology</i>	Revisão de literatura	1

101	Yusuf <i>et al.</i>	<i>Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial</i>	Lancet	Estudo clínico randomizado	2
102	Yusuf <i>et al.</i>	<i>Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events</i>	N Engl J Med	Estudo clínico randomizado	2
103	Zanchetti <i>et al.</i>	<i>Blood pressure and LDL-cholesterol targets for prevention of recurrent strokes and cognitive decline in the hypertensive patient: design of the European Society of Hypertension-Chinese Hypertension League Stroke in Hypertension Optimal Treatment randomized trial</i>	<i>Journal of hypertension</i>	Estudo clínico randomizado	2
104	Zhou <i>et al.</i>	<i>Prevalence, risk factors, and prognosis of orthostatic hypotension in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis</i>	<i>Medicine</i>	Revisão sistemática e metanálise	1
105	Zieman; Melenovsky; Kass	<i>Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness</i>	<i>Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology</i>	Revisão de literatura	1
106	Zinman <i>et al.</i>	<i>Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes</i>	N Engl J Med	Estudo clínico randomizado	2

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

NE: Nível de evidência.

ANEXO A - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFPA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Criação e validação de protocolos de intervenções associadas para controle do Diabetes Mellitus na atenção primária à saúde.

Pesquisador: João Soares Felício

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39536920.5.0000.0017

Instituição Proponente: Hospital Universitário João de Barros Barreto - UFPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.481.093

Apresentação do Projeto:

Criação e validação de protocolos de intervenções associadas para controle do Diabetes mellitus na atenção primária à saúde.

Objetivo da Pesquisa:

Elaborar e implementar protocolos na atenção primária à saúde para propiciar o melhor controle do Diabetes mellitus tipo 2.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Quebra de privacidade das informações pessoais dos sujeitos envolvidos na pesquisa, contornado com a responsabilidade do pesquisador em assegurar o sigilo das informações obtidas.

Benefícios:

Aquisição de informações sobre o diabetes, melhorando assim, a educação sobre a doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Importante, uma vez que, pode trazer benefícios à saúde dos sujeitos participantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos devidamente apresentados.

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

**UFPA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ**



Continuação do Parecer: 4.481.093

Recomendações:

Aprovado sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1647351.pdf	26/10/2020 16:58:29		Aceito
Outros	Declaracao_Cumprimentos_HUJBB.PDF	23/10/2020 09:44:12	João Soares Felicio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Relatorio_infraestrutura_HUJBB.PDF	23/10/2020 09:43:39	João Soares Felicio	Aceito
Folha de Rosto	FR_HUJBB.PDF	23/10/2020 09:42:34	João Soares Felicio	Aceito
Outros	Carta_Encaminhamento_HUJBB.pdf	23/10/2020 09:37:44	João Soares Felicio	Aceito
Outros	Declaracao_Responsabilidade_HUJBB.pdf	23/10/2020 09:37:29	João Soares Felicio	Aceito
Outros	Isencao_Onus_HUJBB.pdf	23/10/2020 09:37:06	João Soares Felicio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Profissional_Saude.docx	23/10/2020 09:34:35	João Soares Felicio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_V1_09ou2020_Principal.docx	23/10/2020 09:34:28	João Soares Felicio	Aceito
Outros	Questionario_Inicial_Pre_protocolo_Profissionais_Saude.docx	23/10/2020 09:34:20	João Soares Felicio	Aceito
Outros	Questionario_Inicial_Pre_Protocolo_DM2.docx	23/10/2020 09:33:59	João Soares Felicio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CNPQ.docx	23/10/2020 09:32:01	João Soares Felicio	Aceito
Orçamento	Orcamento_Detalhado.docx	23/10/2020	João Soares Felicio	Aceito

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

**UFPA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ**



Continuação do Parecer: 4.481.093

Orçamento	Orcamento_Detalhado.docx	09:31:42	João Soares Felício	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	23/10/2020 09:31:26	João Soares Felício	Aceito
Outros	02_Sumario.docx	23/10/2020 09:31:04	João Soares Felício	Aceito
Outros	01_Informacoes_Gerais.docx	23/10/2020 09:30:37	João Soares Felício	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 22 de Dezembro de 2020

**Assinado por:
Kátia Regina Silva da Fonseca
(Coordenador(a))**

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

ANEXO B - APROVAÇÃO NO EDITAL DO CNPq



Resultado Preliminar

**Chamada CNPq/MS/SAPS/DEPROS Nº 27/2020 –
Pesquisa em Doenças Crônicas Não
Transmissíveis e Fatores de Risco Associados**

Propostas RECOMENDADAS quanto ao Mérito Técnico Científico e Classificadas pelo Comitê de Relevância Social fora do limite orçamentário da Chamada

PROCESSO	PROPONENTE
443337/2020-9	Adair Roberto Soares dos Santos
443051/2020-8	Adriana Gomes Magalhães
443206/2020-1	Alessandra da Silva Pereira
442941/2020-0	Alexandra Dias Moreira
443307/2020-2	Amilton Vieira
442531/2020-6	Ana Carolina Bertoletti De Marchi
442083/2020-3	Ana Roberta Vilarouca da Silva
441383/2020-3	André de Oliveira Baldoni
443143/2020-0	Andréa Maria Eleutério de Barros Lima Martins
442596/2020-0	Anelise Reis Gaya
442554/2020-6	Beatriz D'Agord Schaan
443137/2020-0	Braulio Henrique Magnani Branco
443284/2020-2	Bruna Eibel
442859/2020-1	Camila Elizandra Rossi
443318/2020-4	Carla Helena Augustin Schwanke
443240/2020-5	Carla Vitola Gonçalves
442971/2020-6	Carlos Alexandre Molena Fernandes
442865/2020-1	Carlos Roberto Galia
442954/2020-4	Cézane Priscila Reuter
443001/2020-0	Cibele Aparecida Crispim
443190/2020-8	Claudia de Souza Lopes
443011/2020-6	Clodoaldo Antônio De Sá
442567/2020-0	Dahan da Cunha Nascimento
442679/2020-3	Dalton Muller Pessoa Filho
442523/2020-3	Deborah Carvalho Malta
442341/2020-2	Denise Maria Guerreiro Vieira da Silva
442860/2020-0	Douglas Kazutoshi Sato
443254/2020-6	Eduardo Buozi Moffa
442782/2020-9	Elaine Hatanaka Dermargos
444426/2020-5	Eveline Torres Pereira
443245/2020-7	Fernando de Mello Almada Giuffrida
442323/2020-4	Franciele Ani Caovilla Follador
443056/2020-0	Gabriela Heiden Teló



Resultado Preliminar

Chamada CNPq/MS/SAPS/DEPROS Nº 27/2020 – Pesquisa em Doenças Crônicas Não Transmissíveis e Fatores de Risco Associados

443134/2020-0	Gabriela Maria Cavalcanti Costa
442794/2020-7	George Luiz Lins Machado Coelho
443112/2020-7	Gustavo de Azevedo Carvalho
441625/2020-7	Hosana Gomes Rodrigues
442222/2020-3	Ilana Nogueira Bezerra
442645/2020-1	Izabelle Mont'Alverne Napoleão Albuquerque
442336/2020-9	Jacqueline Isaura Alvarez Leite
442422/2020-2	Jamile Sanches Codogno
443128/2020-0	Jean Carl Silva
442289/2020-0	João Guilherme Bezerra Alves
443156/2020-4	João Henrique da Costa Silva
442634/2020-0	João Soares Felício
443150/2020-6	José Cazuza de Farias Júnior
442811/2020-9	Julicristie Machado de Oliveira
443170/2020-7	Kalidia Felipe de Lima Costa
442992/2020-3	Kenia Mara Balocchi de Carvalho
443241/2020-1	Leonardo Pestillo de Oliveira
443325/2020-0	Lilian Pinto da Silva
442927/2020-7	Luciana da Conceição Antunes
442950/2020-9	Lucy de Oliveira Gomes
441597/2020-3	Marcelle Aparecida de Barros Junqueira
442176/2020-1	Marcelo Teixeira
442418/2020-5	Márcia Zampieri Grohmann
442919/2020-4	Márcio Flávio Moura de Araújo
443177/2020-1	Maria Teresa Anselmo Olinto
442996/2020-9	Maria Teresa Zanella
442708/2020-3	Maria Tereza Cartaxo Muniz
442854/2020-0	Maria Tereza dos Santos Correia
442947/2020-8	Marília Estevam Cornélio
442765/2020-7	Meiry Fernanda Pinto Okuno
443131/2020-1	Michel Silva Reis
442945/2020-5	Nathalia Maria Resende
442719/2020-5	Neir Antunes Paes
442764/2020-0	Nelo Eidy Zanchi
443171/2020-3	Paulo Moreira Silva Dantas
442684/2020-7	Priscila Ribas de Farias Costa

ANEXO C - INSTRUMENTO UTILIZADO PARA COLETA DE DADOS

A. Identificação	
Título do artigo:	
Título do periódico:	
Autores:	
País	
Idioma	
Ano de publicação	
B. Características metodológicas do estudo	
1. Delineamento do estudo	☐ meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e ☐ revisão sistemática de estudos clínicos controlados e ran ☐ estudo clínico randomizado e controlado ☐ estudo clínico não randomizado e/ou controlado ☐ estudo de coorte ☐ estudo caso-controle ☐ estudo transversal ☐ _____
2. Objetivo ou questão de investigação	
3. Amostra	3.1 Seleção ☐ Randômica ☐ Conveniência ☐ Outra _____ 3.2 Tamanho (n) ☐ Inicial _____ ☐ Final _____
4. Intervenções realizadas	4.1 Grupo controle: sim () não () não aplicável () 4.2 Duração do estudo
5. Conclusões	
6. Nível de evidência	

Fonte: Adaptado de Souza *et al.* (2010).