

Hipertenso Diabético. Diretrizes de Atuação e Suas Dificuldades

Weimar K. S. Barroso, Paulo César B. V. Jardim, Thiago S. V. Jardim, Cláudio T. S. Souza, Alessandro L. A. Magalhães, Fuad M. Ibrahim, Priscila V. O. Couto, Andrea Silveira, Estelamaris T. Monego

Goiânia, GO

Objetivo - Avaliar o efetivo controle da pressão arterial (PA) e demais fatores de risco cardiovasculares em pacientes com diabetes mellitus em um serviço de referência para o tratamento da hipertensão arterial.

Métodos - Estudo retrospectivo onde foram incluídos os pacientes com diabetes (2 glicemias de jejum > 126 mg/dl e/ou em uso de hipoglicemiantes ou insulina). Avaliados no período inicial (M1) e na última consulta (M2), com relação à pressão arterial, índice de massa corporal (IMC), drogas hipotensoras em uso, glicemia, colesterol total (CT), creatinina e potássio.

Resultados - De 1.032 pacientes, estudamos 146 portadores de diabetes, com idade média de 61,6 anos, sendo 27 homens (18,5%). O seguimento médio foi de 5,5 anos. Os valores da PA foram de 161,6 x 99,9 mmHg em M1 e 146,3 x 89,5 mmHg em M2. Em M1 10,4% pacientes não usavam drogas, 50,6% uma droga, 30,8% duas e 8,2% três ou mais. Em M2 esses valores foram de 10,9%, 39%, 39,7% e 10,4% respectivamente. Diuréticos foram as drogas mais utilizadas, enquanto os inibidores da enzima conversora da angiotensina foram as que tiveram maior crescimento de M1 em relação a M2 (24,6% e 41,7% respectivamente). Apenas 17,1% atingiram a meta preconizada (PA < 130x85 mmHg). Os demais fatores de risco cardiovasculares não tiveram variações significativas.

Conclusão - Nossos dados reforçam a necessidade de uma atuação mais agressiva no tratamento destes pacientes, a despeito das dificuldades econômicas e sociais que possam limitar a adesão ao tratamento.

Palavras chave: hipertensão arterial, diabetes, tratamento

Liga de hipertensão Arterial (LHA) - Faculdades de Medicina, Enfermagem e Nutrição. Hospital das Clínicas / UFG.
Correspondência: Paulo César B. V. Jardim - Rua 115-F n.135 S. Sul -74085-300
Goiânia, GO. Email - fvjardim@terra.com.br
Recebido para publicação em 15/04/02
Aceito em 02/12/02

Está claramente comprovado que o tratamento da hipertensão arterial é acompanhado de importante diminuição de eventos cardiovasculares - acidente vascular encefálico; infarto agudo do miocárdio; insuficiência cardíaca, bem como de retardo na progressão da insuficiência renal.

Apesar de todos os benefícios obtidos, é ainda muito pequeno o número de pacientes hipertensos em que se consegue alcançar as metas propostas pelas diversas diretrizes publicadas, com relação aos valores de pressão a serem atingidos¹⁻⁷.

Os motivos para estes frustrantes resultados, mesmo nos pacientes que têm acesso ao tratamento, são inúmeros e vão desde dificuldades de seguimento às orientações para mudanças de estilo de vida, até impossibilidade da aquisição de medicamentos.

Não pode ser minimizada a ação da equipe de saúde, que muitas vezes tem participação omissa no que diz respeito a orientações sobre a importância do tratamento. Há grande responsabilidade médica naquilo que hoje conhecemos como "apatia" quanto ao rigor no controle da pressão arterial e dos fatores de risco concomitantes⁴.

Na atualidade, é preconizado como meta para hipertensos em geral, que sejam alcançados valores de pressão inferiores a 140x90mmHg.

Para grupos especiais (portadores de doenças cardiovasculares, insuficiência renal ou diabetes) devido ao seu alto risco, as metas são mais rigorosas e está indicado atingir valores da pressão abaixo de 130 x 85 mmHg^{1-3,5-7}.

A prevalência de diabetes mellitus tipo II no mundo ocidental é cada vez maior. O risco de doenças cardiovasculares nesses pacientes é muito aumentado, sendo estimado que 4 de cada 5 portadores de diabetes mellitus tipo II irão morrer de doenças cardiovasculares. Além disto, o risco de morte cardiovascular em diabéticos após seguimento de 12 anos é aproximadamente 3 vezes maior quando comparado aos não diabéticos.

Esses indivíduos, mesmo quando têm a pressão arte-

rial e demais fatores de risco controlados, ainda permanecem com risco aumentado⁵⁻⁸.

Estes fatos reforçam a necessidade de um controle mais rigoroso dos fatores de risco e da pressão arterial neste grupo específico.

Dados do HOT Study (*Effects of Intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment randomised trial*)⁹ demonstraram benefícios na redução da pressão arterial para valores menores que 130mmHg para a pressão arterial sistólica e 85mmHg para a diastólica. Estes benefícios foram evidentes, promovendo redução tanto da doença microvascular como macrovascular.

Neste estudo, foi exatamente o subgrupo dos diabéticos o que mais obteve benefícios com o controle rigoroso dos níveis de pressão.

Para se alcançar os valores preconizados da pressão arterial, geralmente é necessário o uso de um maior número de drogas anti-hipertensivas⁵⁻⁷. Fato que foi demonstrado em pacientes com diabetes mellitus no estudo UKPDS¹⁰, onde um número crescente de hipotensores foi utilizado durante seguimento de 9 anos.

Observou-se ao final do trabalho, que no grupo de pacientes randomizados para controle mais rigoroso da pressão arterial, 29% estavam utilizando 3 ou mais drogas hipotensoras, enquanto que no grupo com controle menos rigoroso da pressão, apenas 11% utilizavam este número de medicamentos.

Evidências clínicas e experimentais têm demonstrado que os inibidores de enzima conversora da angiotensina (IECA) são benéficos no tratamento dos hipertensos diabéticos. Estas vantagens são nítidas com relação às doenças cardiovasculares de uma maneira geral e mais evidentes ainda em relação à proteção renal^{1-3,5-7,11-13}.

Mais recentemente foram demonstrados benefícios desses fármacos, mesmo em diabéticos normotensos, representados por reduções significativas não só das complicações relacionadas ao diabetes, como também no surgimento de novos casos de diabetes mellitus¹⁴⁻¹⁶.

Em função destes fatos tem sido recomendado que os inibidores da enzima conversora da angiotensina devam fazer parte da primeira linha no tratamento da hipertensão arterial em pacientes diabéticos, como droga isolada ou em associação.

A Liga de Hipertensão Arterial da UFG é serviço de referência no tratamento da hipertensão arterial e fatores de risco cardiovasculares, formada por equipe multidisciplinar, constituída por médicos, enfermeiras, nutricionistas e psicólogas. As consultas são individualizadas e, quando necessário, a conduta é discutida em equipe.

Faz parte da rotina na abordagem ao hipertenso, uma grande ênfase nas orientações para o tratamento não medicamentoso, que são reforçadas a cada visita.

O serviço promove ainda atividades educativas, com periodicidade quinzenal, onde diversos temas relacionados às doenças cardiovasculares e seus fatores de risco são apresentados por profissionais de saúde e discutidos em seguida com os participantes.

A taxa de adesão ao serviço é excelente, maior que 65% em período superior a 10 anos.

Estas particularidades fazem com que o grau de sucesso no tratamento do hipertenso em geral seja bastante satisfatório e espera-se que, nos grupos especiais, seja atingido este mesmo grau de eficácia.

O objetivo do nosso estudo foi avaliar o efetivo controle da pressão arterial e demais fatores de risco cardiovasculares em hipertensos diabéticos num serviço de referência para o tratamento da hipertensão arterial.

Métodos

No período de janeiro a março de 2000, foram levantados, retrospectivamente, os prontuários de pacientes matriculados na Liga de Hipertensão Arterial (LHA) da UFG em acompanhamento regular e selecionados para o estudo todos os pacientes diabéticos sob tratamento.

Os critérios utilizados para o diagnóstico de diabetes foram: indivíduos com duas ou mais glicemias de jejum maiores que 126 mg/dl e/ou aqueles que já estavam em uso de hipoglicemiantes orais ou de insulina.

Os dados dos pacientes foram colhidos em dois momentos, M1 (correspondendo à 1ª consulta médica) e M2 (correspondendo à última consulta ocorrida no serviço) sendo o intervalo entre os dois momentos variável de um a 10 anos ($5,5 \pm 2,6$) e avaliados com relação às variáveis: idade e sexo; peso e altura; índice de massa corpórea (IMC); pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial diastólica (PAD); drogas hipotensoras utilizadas, seu número e variações; exames laboratoriais: glicemia, colesterol total, creatinina e potássio.

Para efeito de análise das pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, consideramos a medida com valor mais elevado, estando o paciente na posição sentada.

Com relação ao tratamento foram analisados uso ou não de medicamentos anti-hipertensivos, fatores de risco associados e modificações nos hábitos de vida.

Os medicamentos hipotensores foram analisados quanto ao grupo (antagonistas de cálcio (AC); beta-bloqueadores (BB); diuréticos (D); inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA); antagonistas dos receptores de angiotensina II (ARA II) e vasodilatadores de ação central (VD). Foi verificado seu uso isolado ou associado e o número de associações quando existisse.

Pelo pequeno número de pacientes utilizando os ARAII, para efeito do estudo consideramos os IECA e ARA II como um único grupo.

Foram excluídos os prontuários que não preenchessem os critérios para análise.

A LHA utiliza prontuário padronizado onde além das informações clínicas objetivas, são sistematicamente colhidos dados relativos a fatores de risco cardiovasculares, hábitos de vida, uso e dose de medicamentos.

São realizadas medidas de peso e altura, para cálculo de índice de massa corpórea. Todos os pacientes têm seu peso e altura medidos em balança mecânica marca Filizzola, devidamente calibrada.

As medidas de pressão são efetuadas sistematicamente por equipe médica treinada, utilizando aparelhos de coluna de mercúrio calibrados, e obtidas duas medidas em cada uma das posições, deitada e sentada, e utilizadas as recomendações técnicas preconizadas pela OMS/SBC/JNC¹⁻³.

Os exames laboratoriais foram realizados no laboratório do Hospital das Clínicas da UFG.

Foram utilizados teste de Wilcoxon para análise das variações de pressão arterial e o teste exato de Fischer para a comparação intragrupo das variáveis qualitativas (número de drogas e tipos de drogas utilizadas). Utilizamos como valor crítico, significância ao nível de 5%.

Resultados

De 1.032 prontuários, foram selecionados 156 pacientes diabéticos (15,1%), sendo excluídos 10 por não preencherem os critérios de análise.

Estudamos 146 indivíduos hipertensos portadores de diabetes mellitus tipo II, representando 93,5% de todos os diabéticos do serviço. A idade média foi de $61,6 \pm 10,4$ (32 a 90) anos, sendo 119 mulheres (81,5%). O período de tempo médio analisado foi de $5,5 \pm 2,6$ (1 a 10) anos.

Em M1, 10,4% dos pacientes não usavam medicamentos hipotensores, 50,6% usavam um medicamento, 30,8%

dois e 8,2% três ou mais. Em M2 esses percentuais foram de 10,9% (sem medicamento hipotensor), 39% (um fármaco), 39,7% (dois) e 10,4% (três) respectivamente (fig.1).

Os diuréticos foram os medicamentos anti-hipertensivos mais utilizados (47,9% em M1 e 50,6% em M2). Os inibidores da enzima conversora da angiotensina usados em 24,6% no início e 41,7% ao final. Antagonistas dos canais de cálcio, beta bloqueadores e drogas de ação central usados respectivamente em 28,7%, 13% e 21,2% em M1 e 30,1%, 15,7% e 12,3% em M2. (fig.2)

Em relação aos níveis de pressão, observamos queda de 15,3 mmHg na PAS (de 161,6 mmHg em M1 para 146,3 mmHg em M2) e de 10,4 mmHg na PAD (de 99,9 mmHg em M1 para 89,5 mmHg em M2), ambas com significância estatística (fig.3). Entretanto, apenas 17,1% dos pacientes atingiram a meta preconizada para diabéticos (pressão arterial < 130x85 mmHg) e só 41,7% dos pacientes estavam com a pressão arterial menor que 140x90 mmHg em M2.

Os valores do índice de massa corpórea praticamente não tiveram alterações entre a primeira e última avaliação (29,5 e 29,3 Kg/m² respectivamente).

Com relação aos exames laboratoriais de sangue não observamos diferenças significativas entre o início e o final da observação. (tab.I).

O uso de hipoglicemiantes oral ocorreu em apenas 34,9% dos diabéticos em M2, e o de insulina em 4,7%; contrastando com o número elevado de pacientes que se apresentavam com valores de glicemia acima dos preconizados para um bom controle metabólico.

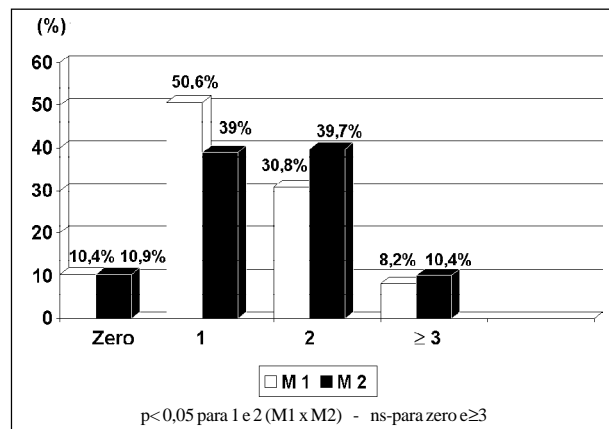


Fig. 1 - Número de medicamentos antihipertensivos utilizados no início e final (M1 e M2).

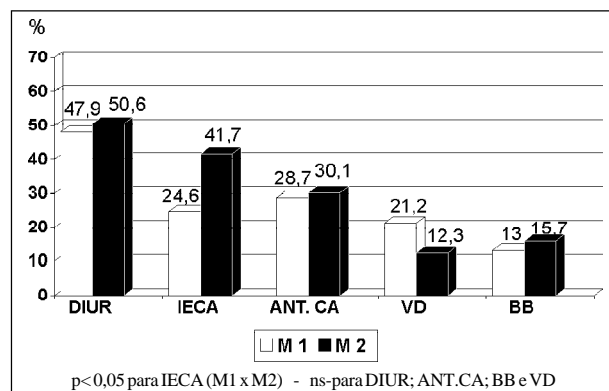


Fig. 2 - Anti-hipertensivos utilizados no início e final (M1 e M2).

Discussão

É frequente a associação de hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia em um mesmo indivíduo, o que

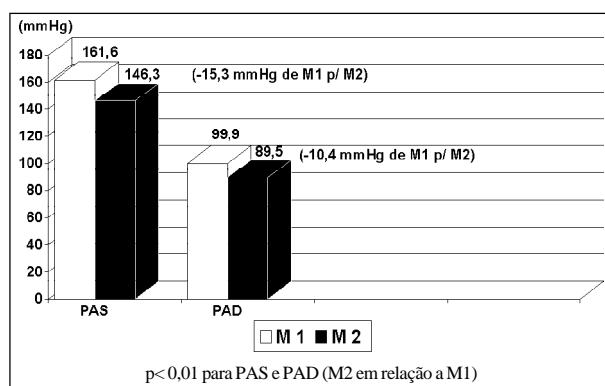


Fig. 3 - Valores de pressão arterial no início e final (M1 e M2).

Variável	M1	M2	Diferença	p
Glicemia (mg/dl)	145,7	153,7	+8	ns
Colesterol (mg/dl)	218,8	221,8	+3	ns
Creatinina (mg/dl)	0,94	0,85	-0,09	ns
Potássio (Mmol/l)	4,2	4,8	+0,6	ns

caracteriza a síndrome plurimetabólica, e que aumenta muito o risco para a doença aterosclerótica.

Sabemos que a presença de diabetes aumenta o risco individual para doença arterial coronariana equivalente à ocorrência de um infarto do miocárdio prévio, e que a associação deste último com o diabetes mellitus aumenta a chance de um novo infarto para 45% em 7 anos^{5,17}.

O controle rigoroso, tanto da pressão arterial quanto dos níveis de glicemia e lipídeos é capaz de reduzir significativamente os eventos cardiovasculares e diminuir a incidência e progressão da doença renal, lesão retiniana e doença vascular periférica^{5,18}.

Mesmo conhecendo estes fatos, atingir as metas propostas para que esses benefícios sejam alcançados persiste como um dos maiores desafios no manuseio desse grupo de indivíduos⁵⁻⁸.

Em nossos pacientes, com relação aos valores da pressão, obtivemos quedas importantes e significativas, tanto nos níveis da pressão sistólica (-15,3mmHg) quanto da pressão diastólica (-10,4mmHg).

Analisando, entretanto, as metas propostas, observamos que só 41,7% dos indivíduos foram atingidos com valores menores que 140 x 90mmHg (que é a meta para a população geral) e em apenas 17,1% deles foram alcançados valores iguais ou menores que 130x85 mmHg (meta para os diabéticos).

No estudo UKPDS¹⁰ os pacientes que conseguiram um controle mais rigoroso da pressão arterial (144x82 mmHg), quando comparados ao grupo com controle menos rigoroso, estavam usando um número maior de medicamentos anti-hipertensivos (29% dos pacientes do grupo de controle rigoroso usaram três ou mais medicamentos e só 11% com controle menos rigoroso usaram esse número de medicamentos).

Em relação à nossa amostra, observamos diminuição de 50,6% para 39% de pacientes utilizando um único medicamento anti-hipertensivo. Houve, conseqüentemente, crescimento de 30,8% para 39,7% de indivíduos usando associação de dois medicamentos e o uso de três ou mais medicamentos cresceu de 8,2% para 10,4%.

O uso de medicamentos associados (dois ou três) apesar de ter aumentado para 50,1% permanece ainda pequeno e caso fosse maior, com certeza poderia ter favorecido um melhor controle da pressão arterial.

Nossos dados, a exemplo dos da literatura, demonstraram nitidamente a necessidade de reforço na prática da associação medicamentosa para um melhor controle pressórico e, assim, a diminuição do risco cardiovascular para este grupo especial.

Verificamos que os diuréticos se constituíram nos anti-hipertensivos mais utilizados, tanto no início (em 47,9% dos pacientes) quanto no final (em 50,6%).

Esses medicamentos, apesar de poderem alterar o perfil metabólico em doses mais elevadas, quando utilizados em doses baixas (6,25mg a 25 mg/dia de hidroclorotiazida ou equivalente) parecem não afetá-lo de forma significativa¹⁵. Além disso, já tiveram sua efetividade comprovada na redu-

ção de eventos cardiovasculares maiores em hipertensos e, particularmente, em diabéticos acima de 60 anos com hipertensão sistólica¹⁹.

Este grupo de fármacos constitui por este motivo e pelo baixo custo, uma das alternativas de primeira escolha para o tratamento de todos os hipertensos, inclusive os diabéticos. Constituem ainda uma excelente opção como primeiro medicamento de associação.

O uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina, aumentou de 24,6% para 41,7% dos pacientes, representando aumento de 69,5% em relação ao início, aumento que foi, porém, inferior ao desejado em vista de todos os benefícios que comprovadamente esse grupo de medicamentos acrescenta a essa população. O alto custo desse grupo de medicamentos pode ser um fator limitante em sua indicação mas devemos enfatizar a importância de seu uso, o que a médio e longo prazo será claramente vantajoso em termos de custo x benefício.

Dados do HOPE *Trial* demonstraram benefícios com o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina mesmo em diabéticos normotensos (pressão arterial média em sua inclusão no estudo de 133x76 mmHg no grupo ramipril), com redução significativa das complicações relacionadas ao diabetes mellitus¹⁴. Mais ainda, diversos estudos demonstraram claramente a capacidade de proteção dessas drogas tanto para os eventos micro quanto macrovasculares^{10,11,14}, e em alguns ensaios clínicos inclusive foi verificada uma menor incidência de diabetes mellitus em hipertensos usando essa classe de drogas^{16,20}.

Estudos recentes também demonstraram ação benéfica das drogas do grupo dos antagonistas dos receptores de angiotensina II na prevenção de microalbuminúria e de proteinúria em hipertensos diabéticos com diminuição significativa da evolução para proteinúria franca (> 300 mg/dia) e para doença renal terminal (paciente necessitando de diálise e/ou transplante renal, ou apresentando creatinina sérica \geq 6 mg/dl) no grupo tratado com antagonistas dos receptores de angiotensina II^{21,22}.

Dados do estudo RENAAL apresentaram resultados semelhantes aos anteriores e ainda demonstraram uma diminuição da primeira hospitalização por insuficiência cardíaca no grupo tratado com antagonistas dos receptores de angiotensina II²³.

A manutenção do índice de massa corporal acima dos valores desejados pela falta de controle no peso é outro aspecto que chamou a atenção. Fato que é agravado, neste grupo em particular, onde a meta de peso em valores normais é de fundamental importância tanto para o controle da pressão arterial, quanto dos níveis de glicemia plasmática pois se trata de uma das mais importantes e eficazes medidas no tratamento não farmacológico²⁴, enfatizando um dos maiores desafios no mundo atual, o controle de peso, principalmente em populações de alto risco.

Com relação ao perfil metabólico nosso grupo de estudo não teve variações significativas ao longo do tratamento.

Os valores de colesterol plasmático, apesar de estarem dentro dos limites máximos de segurança, também deveriam

ter recebido atuação mais agressiva em virtude da peculiaridade de alto risco do grupo²⁵.

Recomendações recentes sugerem que tratamento com estatinas deveria ser iniciado nos diabéticos que, apesar do tratamento não medicamentoso, ainda mantenham níveis de LDL superiores à 100 mg/dl²⁶.

Chamou a atenção a persistência da glicemia plasmática elevada acima de valores desejáveis, uma vez que apenas 34,9% e 4,7% dos indivíduos estavam em uso de hipoglicemiantes orais e insulina, respectivamente, ao final do período de estudo. Como estão bem definidas a importância da manutenção da glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada com controle rigoroso²⁷ fica reforçada a necessidade de uma abordagem mais agressiva e menos expectante também para esta variável.

Concluimos que os dados encontrados em nosso serviço refletem de uma maneira geral, que há uma tendência de melhor abordagem ao portador de hipertensão arterial associado a diabetes mellitus. Existe de fato um aumento no uso de medicamentos associados para o controle da pressão, e um nítido direcionamento no uso mais frequente dos inibidores da enzima conversora da angiotensina, que reconhecidamente são benéficos aos diabéticos.

Chama por outro lado a atenção, um número tão pequeno de indivíduos com a pressão arterial controlada adequadamente, seja com valores de pressão arterial <140x90mmHg, ou melhor ainda, pressão arterial <130x85 mmHg,

como recomendado para portadores de diabetes. É também pequena a proporção de pacientes em uso de 3 ou mais anti-hipertensivos (10,4%), facilitando que se atingisse as metas propostas no controle da pressão.

O controle do peso, uma ação mais ativa com relação ao colesterol plasmático e o próprio controle dos valores de glicemia plasmática, deixam muito a desejar, principalmente, se levarmos em conta ser um serviço de referência, onde os profissionais têm plena consciência da importância deste cuidado.

Este conjunto de dados serve de alerta e chama a atenção para a necessidade para uma mudança de conduta, com uma abordagem mais agressiva nestes pacientes. Deste modo teremos valores de glicemia e outros parâmetros metabólicos dentro dos preconizados, assim como a pressão arterial mais próxima dos números ideais para diminuição efetiva dos riscos cardiovasculares nesta população.

É importante lembrar que, a par das dificuldades e limitações econômicas consequentes ao uso de medicamentos para atuar nos diversos aspectos dos portadores desta síndrome, os benefícios secundários à diminuição da morbidade e mortalidade trazidos pelo tratamento adequado, por certo são em muito superiores tanto do ponto de vista econômico, quanto no aspecto relacionado à cidadania, valendo a pena, portanto, serem implementados em todos os serviços que lidam com o hipertenso diabético.

Referências

1. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 349: 454-57.
2. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-183.
3. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. HiperAtivo 1999; 6: 67-106.
4. Berlowitz DZ, Ash AS, Hickey EC, et al. Inadequate management of blood pressure in hypertensive population. N Engl J Med 1998; 339: 1957-63.
5. Arauz-Pacheco C, Parrot M, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patient with diabetes. Diabetes Care 2002; 25 (supl.I):134-47.
6. Basta M, Bakris G. Escolhas e metas no tratamento do paciente diabético hipertenso. Curr Hypertens Rep Brasil 2001; 1:286-90.
7. Deedwania P.C. Hypertension and diabetes. New therapeutic options. Arch Intern Med 2000; 160:1585-94.
8. Sowers J.R. Diabetes and hypertension. Cur. Concepts in Hypertension 1999; 3:2-4.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of Intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
10. UK prospective diabetes study group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317: 703-13.
11. Maschio G, Albert D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. N Engl J Med 1996; 334: 939-45.
12. Estacio R, Jeffers B W, Hiatt W R, Biggerstaff S L, Gifford N, Schirier R W. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med 1998; 338: 645-52.
13. Bakris G L, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis 2000; 36:646-61.
14. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. The heart outcomes prevention evaluation study investigators: effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
15. Gress T W, Nieto J, Shahar E, Wofford M, Brancati F. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2000; 342: 905-12.
16. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A for the CAPPP study group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-bases treatment regimen: a subanalysis of the captopril prevention project. Diabetes 2001; 24 (supl. XII): 2091-96.
17. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 229-34.
18. Prisant L M, Louard R J. Controversies surrounding the treatment of the hypertensive patient with diabetes. Curr Hypertens Rep 1999; 1: 512-20.
19. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. JAMA 1996; 276: 1886-92.
20. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP) Randomised Trial. Lancet 1999; 353: 611-6.
21. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851-60.
22. Parving H H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effects of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 870-8.
23. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861-9.

24. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. *JAMA* 1992; 267: 1213-20.
25. 2º Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias – Detecção – Avaliação – Tratamento. *Arq Bras Cardiol* 1996; 67 (supl): 1 – 16.
26. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207-13.
27. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke G L, et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-46.