

# Análise crítica das evidências sobre o tratamento da hipertensão arterial no paciente com diabetes melito tipo 2

## Critical analysis of evidence based treatment of hypertension in type-2 diabetic patients

Miguel Gus<sup>1</sup>, Flávio Danni Fuchs<sup>1</sup>

### RESUMO

A associação de hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito tipo 2 é uma situação clínica frequentemente encontrada e requer atenção especial, pois o paciente hipertenso diabético é um indivíduo de alto risco cardiovascular.

A análise crítica do conjunto dos estudos que abordam o avanço da terapêutica farmacológica anti-hipertensiva ainda não delimita, com precisão, se existe um fármaco claramente superior para pacientes portadores dessa condição. Os estudos mais recentes que demonstraram que o pressuposto teórico de haver efeito intrínseco dos inibidores de conversão da angiotensina e, provavelmente, dos antagonistas dos receptores de angiotensina II, independente da ação anti-hipertensiva, não se traduz por claras vantagens pela prevenção de desfechos primordiais. O controle pressórico rigoroso parece ser o objetivo principal. Em pacientes com nefropatia (microalbuminúria) estabelecida, sugere-se que o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona possa exercer efeito protetor sobre a glomerulopatia, a despeito de ser observação de estudos controlados por placebo.

A associação de anti-hipertensivos é a regra nesse grupo de pacientes, sendo, nestes casos, cabível a associação de antagonistas do sistema renina-angiotensina com diuréticos ou outras drogas em segunda linha.

### PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão, diabetes melito tipo 2, terapêutica.

### ABSTRACT

Hypertension and type-2 diabetes are two commonly coexisting diseases, and represent high risk clinical situation. The advantage of any blood pressure-lowering drug in this setting is not fully established. It is still not demonstrated that pleiotropic actions of antagonists of the renin-angiotensin system translates in clinical advantage in terms of prevention of hard endpoints. Most, if not all, effects of this group of drugs observed in placebo controlled trials may be attributed do their blood pressure lowering effect.

The blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with established nephropathy (microalbuminuria) prevents the progression of the renal damage, but again the trials that justify this recommendation were placebo controlled,

The use of multiple antihypertensive drugs in hypertensive diabetic patients is frequently required. The association of diuretics with angiotensin-converting enzyme inhibitor seems to be rational, and other antihypertensive classes could be used as a third step.

### KEY WORDS

Hypertension, diabetes mellitus type 1, therapeutics.

Diabetes melito (DM) tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica (HAS) estão freqüentemente associadas. Hipertensos com DM tipo 2, comparados àqueles sem esta patologia, possuem risco duas vezes maior de desenvolver eventos cardiovasculares<sup>1</sup>. Igualmente, a prevalência de HAS em portadores de DM tipo 2 é maior do que na população em geral, especialmente em pacientes mais jovens.

A mortalidade cardiovascular tem diminuído progressivamente nos EUA, no decorrer das últimas duas décadas, declínio atribuído, principalmente, ao melhor controle de alguns fatores de risco, como HAS, mas não a DM tipo 2<sup>2</sup>. Durante o mesmo período, a incidência de doença renal terminal tem aumentado progressivamente, especialmente em indivíduos de etnia negra<sup>3</sup>. Em 2000, 90.000 indivíduos desenvolveram insuficiência renal crônica nos Estados Unidos e, atualmente, a incidência de doença renal terminal é duas vezes maior do que há uma década<sup>4</sup>. DM tipo 2 ocorre em, aproximadamente, 6,5% da população norte-americana, sendo a causa em 40% dos casos de insuficiência renal terminal. Indicadores brasileiros apontam para quadro similar<sup>5</sup>.

A análise crítica dos ensaios clínicos antigos e recentes sugere que os diuréticos em baixas doses devam ser as drogas de primeira linha no tratamento anti-hipertensivo da maioria dos pacientes hipertensos<sup>6,29</sup>. Isso se deve a sua eficácia em diminuir eventos cardiovasculares pelo menos similar a de outras opções, à baixa incidência de efeitos adversos, à comodidade posológica e ao baixo custo. A sinergia de HAS e DM tipo 2 na causação de doenças cardiovasculares e insuficiência renal levantou a possibilidade de que alguns medicamentos pudessem ter utilidade preferencial em presença da associação considerada. Há poucos estudos demonstrativos desta preferência, especialmente quanto à prevenção de desfechos clínicos primordiais (*hard endpoints*).

Aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) têm sido atribuído efeitos benéficos, independentes de sua ação anti-hipertensiva, como a preservação da função ventricular<sup>7</sup>. Também têm sido descritos, a partir de estudos experimentais e clínicos, efeitos na estabilização das placas ateroscleróticas, na diminuição da aterosclerose mediada pela angiotensina II, na ação antiproliferativa sobre a musculatura lisa vascular e o aumento da fibrinólise endógena<sup>8</sup>. Igualmente, devido a sua ação vasodilatadora sobre a arteríola eferente glomerular, estes agentes exerceriam efeito protetor renal independente de sua ação anti-hipertensiva<sup>9</sup>. A partir dessas características os IECA assim, juntamente com antagonistas dos receptores de angiotensina II (ARA II), assumiram a primazia de indicação em pacientes hipertensos com DM tipo 2.

O atual entendimento sobre a relação entre os níveis pressóricos e o risco cardiovascular e a análise crítica dos ensaios clínicos

que avaliaram os efeitos dos IECA e ARA II em indivíduos de alto risco, como pacientes com diabetes tipo 2, indicam que o controle pressórico estrito, mais do que os efeitos desses medicamentos, seja o principal mecanismo de proteção cardiovascular.

## RELAÇÃO ENTRE PRESSÃO ARTERIAL E RISCO CARDIOVASCULAR

O diagnóstico de hipertensão arterial foi, predominantemente, forjado em estudos de coorte, a partir da observação de que indivíduos com valores elevados de pressão arterial estavam sob risco aumentado de apresentar eventos decorrentes de doença isquêmica do coração, cérebro e circulação periférica. Retrospectivamente, por se observar que muitos pacientes com doença renal terminal também tinham pressão arterial elevada, se atribuiu também essa condição a valores elevados de pressão arterial.

Uma análise conjunta de diferentes estudos populacionais avaliou, de forma consistente, a associação entre pressão arterial e risco cardiovascular<sup>10</sup>. Foram avaliados 61 grandes estudos de coorte, com um milhão de indivíduos sob risco (12,7 milhões de pessoas-ano), que apresentaram a incidência de 56.000 mortes por evento cardiovascular. Por esta análise se confirma que a associação entre pressão arterial e risco cardiovascular é contínua e exponencial, que começa em valores muito baixos de pressão arterial sistólica (115 mmHg) ou diastólica (75 mmHg). Salienta-se que risco absoluto varia por faixa etária ou de acordo com o perfil de risco dos indivíduos. Assim, indivíduos mais idosos, mesmo que sob risco relativo menos intenso, têm repercussão absoluta decorrente da elevação da pressão arterial de muito maior magnitude, pois partem de risco basal acentuadamente maior. Indivíduos sob risco aumentado de apresentar um evento cardiovascular, como pacientes com diabetes ou com evento cardiovascular prévio, têm risco equivalente ao dos indivíduos de faixas etárias mais avançadas e, portanto, pequenas diminuições da pressão arterial encontradas em ensaios clínicos em pacientes com diabetes podem resultar em significativos benefícios absolutos.

## OBJETIVOS PRESSÓRICOS NO TRATAMENTO DO PACIENTE COM HIPERTENSÃO E DIABETES MELITO TIPO 2

Em consonância com o risco cardiovascular aumentado em pacientes hipertensos com diabetes, o benefício absoluto observado no seu tratamento tem maior magnitude. Assim, torna-se evidente que reduções mais acentuadas de pressão arterial nestes pacientes traduzem-se por benefício clínico, origem da atual recomendação de reduzir a pressão arterial de pacientes com diabetes a valores inferiores a 130 x 80 mmHg<sup>11</sup>. Dois estudos, basicamente, fundamentam esta conduta. No

UKPDS, 38<sup>12</sup> pacientes alocados à pressão-alvo inferior a 150 x 85 mmHg tiveram menor incidência de eventos decorrentes do diabetes. No estudo HOT<sup>13</sup>, análise de subgrupo demonstrou menor incidência de eventos em pacientes em que se tentava reduzir a pressão arterial diastólica a menos de 80 mmHg.

## ANÁLISE CRÍTICA DOS ENSAIOS CLÍNICOS DE JUSTIFICAM O USO DE IECA E ARA-II COMO PRIMEIRA ESCOLHA EM DIABÉTICOS TIPO 2

A primeira evidência do benefício dos IECA em pacientes diabéticos data do início da década de 1990, com os resultados de um ensaio clínico com 400 pacientes com diabetes tipo 1 e proteinúria, sendo em sua maioria hipertensos<sup>14</sup>. A utilização de até 75 mg de captopril ao dia, quando comparada com a de placebo, resultou em redução de aproximadamente 50% na incidência de morte, diálise ou transplante em quatro anos (dez pacientes em cada 100 tratados com a droga, NNT de 10). Houve pequena redução da pressão arterial no grupo tratado, mas os resultados não foram atribuídos a este efeito. Este estudo não comparou o IECA com um anti-hipertensivo tradicional, nem foi realizado em pacientes com DM tipo 2, situação mais corriqueira no atendimento de pacientes hipertensos.

O ramipril se mostrou superior ao placebo na prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos no estudo MICRO-HOPE<sup>15</sup>. Aproximadamente, 50% eram hipertensos e 35% tinham microalbuminúria. Houve diminuição significativa de 22% na incidência de infarto do miocárdio, de 33% de acidente vascular encefálico (AVE), de 37% de morte cardiovascular, 24% na mortalidade total e 24% na ocorrência de nefropatia. Segundo os autores, as diferenças de pressão arterial entre os dois grupos não seriam suficientes para explicar tais diferenças. No entanto, em uma pequena amostra de pacientes do mesmo estudo, com vasculopatia periférica, em que foi utilizada a monitorização ambulatorial de pressão arterial, identificou-se uma diferença significativa da pressão arterial entre os grupos que receberam ramipril e placebo. Esses achados levaram os mesmos autores do estudo HOPE<sup>16</sup> a afirmarem que muito do efeito positivo do ramipril poderia ser atribuído à ação anti-hipertensiva do fármaco.

No clássico estudo UKPDS, um braço comparou betabloqueador (atenolol) com inibidor da ECA (captopril) na prevenção de desfechos associados ao diabetes, mostrando a equivalência entre os agentes<sup>17</sup>. A comparação de IECA com atenolol foi também testada em um subestudo do LIFE, em 1.195 pacientes hipertensos e diabéticos com hipertrofia ventricular esquerda. Após o seguimento médio de quatro anos, houve o benefício absoluto, significativo, de 4% sobre a mortalidade cardiovascular no grupo que recebeu losartano<sup>18</sup>. Questiona-se a correção da escolha do atenolol, ao invés de diuréticos em baixa dose, no

grupo de comparação em um estudo cuja faixa etária média situou-se acima de 65 anos, grupo etário em que betabloqueadores são particularmente ineficazes<sup>19</sup>.

Os antagonistas de receptores da angiotensina também se mostraram superiores ao placebo em prevenir a progressão de nefropatia diabética, alegadamente por mecanismo independente do anti-hipertensivo. No estudo RENAAL, com 1.513 pacientes, o losartano, diminuiu em 28% a incidência de doença renal terminal. Mais de 90% dos pacientes usavam fármacos anti-hipertensivos e todos tinham proteinúria de pelo menos 500 mg/24 horas<sup>20</sup>. Assim como no estudo HOPE não havia fármaco de comparação e os autores, igualmente, atribuíram os resultados a um efeito independente da queda pressórica. O ibesartano foi comparado a amlodipina e placebo em 1.715 pacientes<sup>21</sup>. O diagnóstico de hipertensão e proteinúria maior que 900 mg/24 horas eram critérios de inclusão. Houve benefício significativo na prevenção de progressão da insuficiência renal com o uso do ibesartano quando comparado a amlodipina ou ao placebo, aparentemente independente da ação anti-hipertensiva. A superioridade dos IECA sobre os bloqueadores do cálcio igualmente já havia sido demonstrada em ensaios clínicos anteriores<sup>22,23</sup>.

O ensaio BENEDICT, com 1.204 pacientes diabéticos sem microalbuminúria, repete o mesmo padrão dos ensaios citados anteriormente<sup>24</sup>. Nesse estudo, os pacientes foram randomizados para receber o IECA trandolapril, a associação de verapamil e trandolapril, verapamil isoladamente e placebo. Após o seguimento de 3,6 anos, houve menor incidência de microalbuminúria nos dois primeiros grupos (trandolapril e verapamil: 5,7%; trandolapril: 6%; verapamil: 11,9% e placebo:10%). As médias da pressão sistólica e diastólica foram significativamente menores nos dois primeiros grupos (ao redor de 2 mmHg).

O conjunto desses estudos, que fundamentam a indicação de IECA ou ARA-II como agentes de primeira escolha em pacientes com diabetes tipo 2, incorre em um de dois erros: a utilização de grupo placebo em pacientes de alto risco como os diabéticos, esquecendo-se que pequenas reduções pressóricas resultam em benefícios absolutos significativos ou a escolha de um fármaco de comparação inadequada<sup>24</sup>.

O estudo NESTOR<sup>25</sup>, contrariamente aos estudos comentados, teve como objetivo testar a redução na microalbuminúria em pacientes com diabetes tipo 2, comparando a efetividade de dois agentes anti-hipertensivos com efeitos opostos no sistema renina-angiotensina – o diurético indapamida de liberação sustentada e o inibidor da enzima conversora da angiotensina enalapril. Foram incluídos pacientes 570, entre 35 e 80 anos de idade, com diabetes tipo 2, hipertensão primária e microalbuminúria persistente (valores entre 20 e 200 µg/min em pelo menos duas de três coletas de 24 horas), randomizados para indapamida SR 1,5 mg ou enalapril 10 mg uma vez ao dia. Eram

adicionados amlodipina, atenolol, ou ambos, para alcançar a pressão arterial-alvo de 140 x 85 mmHg. Após 52 semanas de seguimento, houve redução significativa da taxa albumina/creatinina de 35% e 39%, no grupo da indapamida e enalapril, respectivamente. Os resultados mostram uma equivalência entre os fármacos na redução da microalbuminúria (1,08; IC 95% 0,89 – 1,31). A redução na pressão arterial média foi semelhante entre os grupos.

Outras evidências indicam que os diuréticos tiazídicos possam ter benefícios, ao menos equivalentes, no contexto específico da associação entre HAS e DM. A eficácia global de uma terapia baseada em diuréticos observada no estudo SHEP, com pacientes com hipertensão sistólica isolada, ocorreu também no subgrupo de pacientes diabéticos<sup>1</sup>.

As possíveis vantagens dos efeitos pleotróficos dos IECA e ARA-II podem ser igualmente questionadas frente aos resultados do ensaio clínico ALLHAT<sup>26</sup>, com mais de 40.000 pacientes, que comparou lisinopril e amlodipina com doses baixas de clortalidona. Aproximadamente um terço dos pacientes tinha DM tipo 2. Após o seguimento de aproximadamente cinco anos, não ocorreram diferenças significativas em relação à mortalidade total, mas o diurético foi superior ao IECA em relação à diminuição de eventos cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca e AVE. Não houve benefícios do IECA sobre a ocorrência de doença renal terminal. Esses efeitos não se modificaram na análise estratificada em diabéticos<sup>27</sup>. Igualmente, em outra análise do estudo ALLHAT, lisinopril não apresentou vantagens em relação à clortalidona na preservação da função renal em pacientes com filtração glomerular diminuída<sup>28</sup>.

## CONCLUSÕES

Os riscos de elevação da pressão arterial em pacientes com diabetes melito são acentuados devido a seu risco basal aumentado. O conjunto dos estudos comentados ainda não delimita, com precisão, se existe um tratamento anti-hipertensivo claramente superior para pacientes hipertensos com DM tipo 2. Os estudos mais recentes demonstraram que o pressuposto teórico de haver efeito intrínseco dos IECA e provavelmente dos ARA-II, independente da ação anti-hipertensiva, não se traduz por claras vantagens pela prevenção de desfechos primordiais. O controle pressórico rigoroso parece ser o objetivo principal. Portanto, tanto os diuréticos como os antagonistas do sistema renina-angiotensina (IECA ou ARAII) podem constituir-se em primeiras opções nos pacientes sem sinais de nefropatia.

Em pacientes com nefropatia (microalbuminúria) estabelecida, sugere-se que o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona possa exercer efeito protetor sobre a glomerulopatia, a despeito de ser observação de estudos controlados por placebo. Estudos comparados por agente ativo são raros e sem resultados

homogêneos. Muitos pacientes diabéticos precisarão mais de um anti-hipertensivo, pois os valores a serem atingidos são mais baixos do que entre os pacientes não-diabéticos, sendo nestes casos cabível a associação de antagonistas do sistema renina-angiotensina com diuréticos ou betabloqueadores em uma segunda linha. Antagonistas do cálcio e outros vasodilatadores também poderão ser considerados em hipertensos severos.

## REFERÊNCIAS

1. 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. *JAMA* 1996;276:1886-92.
2. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999;281:1291-7.
3. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, *et al*. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13-8.
4. Hostetter TH. Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:900-12.
5. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31
6. Fuchs FD. Diuretics: again the first step in the treatment of most patients with hypertension. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:244-8.
7. Flather MD, Yusuf S, Kober L, *et al*. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients *Lancet* 2000;355:1575-9.
8. Lonn EM, Yusuf S, Jha P *et al*. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994;90:2056-69.
9. Tolins JP, Raij L. Antihypertensive therapy and progression of chronic renal disease. Are renoprotective drugs? *Semin Nephrol* 1991;11:538-48.
10. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al*. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-71.
12. No authors listed. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703-13.
13. 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. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
14. Lewis EJ, Hunsicker MD, Bain RP *et al*. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;32: 1456-62.
15. 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* 2000;355:253-9.
16. Svensson P, Faire U, Sleight P, Yusuf S, Östergren J. Comparative Effects of Ramipril on Ambulatory and Office Blood Pressures. a HOPE substudy. *Circulation* 2001;38:e28-e32.
17. No authors listed. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:713-20.
18. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, *et al*. for the LIFE study group Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
19. Fuchs FD. Losartan for cardiovascular disease in patients with and without diabetes in the LIFE study. *Lancet* 2002;359:2203.
20. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist ibesartan in patients with nephropathy due type diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
21. 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;345:12:861-9.
22. Estácio RO, Jeffers BW, Hiatt WR *et al*. 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;338:654-1.

23. Tatti P, Pahor M, Byington RP, *et al.* Outcomes results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
24. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP *et al.* Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2004;351:1941-51.
25. Marre M, Puig JG, K Franciszek *et al.* Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR\* study *J Hypertens* 22:1613-22.
26. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-97.
27. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, *et al.* Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 Diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) *Arch Intern Med.* 2005;165:1401-9. 28.
29. Rahman M, Pressel S, Davis BR, *et al.* Renal Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Treated With an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or a Calcium Channel Blocker vs a Diuretic A Report From the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:936-46.
30. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS. Health outcomes associated with antihypertensives therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-45.30.