

Editor: Flávio Danni Fuchs

## Differing effects of antihypertensive drugs on the incidence of diabetes mellitus among patients with hypertensive kidney disease

Denyse Thornley-Brown, Xuelei Wang, Jackson T. Wright Jr., Otelio S. Randall, Edgar R. Miller, James P. Lash, Jennifer Gassman, Gabriel Contreras, Lawrence J. Appel, Lawrence Y. Agodoa, DeAnna Cheek; for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group

Comentários: Regis Goulart Rosa<sup>1</sup>, Miguel Gus<sup>1</sup>, Flávio Danni Fuchs<sup>1</sup>

### DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Ensaio clínico têm demonstrado menor incidência de diabetes melito tipo 2 (DM2) em pacientes hipertensos tratados com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) ou antagonistas dos receptores de angiotensina II (ARA-II) comparativamente a outros anti-hipertensivos. Não se sabe ainda se esses resultados se devem ao efeito intrínseco de IECA/ARA-II ou ao efeito adverso da droga utilizada como controle.

Esse estudo é uma análise *post-hoc* de desfechos definidos *a posteriori* dos participantes do The African American Study of Kidney Disease and Hypertension Trial (AASK)<sup>1</sup>. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e multicêntrico de 1.094 indivíduos afro-americanos com idade entre 18 e 70 anos, hipertensos, com nefropatia hipertensiva e sem DM na linha de base. Os pacientes foram alocados a um de dois alvos de pressão arterial (PA): controle usual da pressão arterial média (pressão arterial média, PAM, entre 102 e 107 mmHg) ou controle rigoroso da pressão arterial (PAM < 92 mmHg). Posteriormente, foram randomizados para uma de três terapias anti-hipertensivas: ramipril, anlodipino ou metoprolol. O alvo de PA ao qual os pacientes foram randomizados poderia ser atingido somente com a droga a que foram alocados ou com acréscimo de outros fármacos não-mascarados (furosemida, doxazozina, clonidina e minoxidil). Assim, foram avaliados como desfechos a incidência de DM e o desfecho composto (DM/glicemia de jejum alterada). Dos 1.094 pacientes, 77 foram excluídos dessa análise por apresentar glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL na linha de base.

Os pacientes foram acompanhados por 3,8 anos em média. A incidência de DM2 foi significativamente menor no grupo tratado com ramipril comparativamente aos grupos que receberam anlodipino (RR = 0,49, IC 95%; 0,31-0,79,  $p = 0,003$ ) e metoprolol (RR = 0,53, IC 95%; 0,36-0,78,  $p = 0,001$ ). Não houve diferença significativa quando se comparou o anlodipino ao metoprolol, e a incidência de DM2 não diferiu entre os grupos com controle rigoroso e usual da PA. A incidência do desfecho composto no grupo tratado com ramipril foi significativamente menor que a do grupo tratado com metoprolol (RR = 0,64, IC 95%; 0,50-0,82,  $p < 0,001$ ), mas não significativamente menor que a do grupo que recebeu anlodipino. A incidência do desfecho composto foi significativamente maior no grupo com controle usual da PA *versus* controle estrito (RR = 1,36, IC 95%; 1,09-1,70,  $p = 0,007$ ).

### COMENTÁRIO

O estudo AASK não foi desenhado para avaliar a incidência de DM2 como desfecho, não havendo, na linha de base, controle para fatores de risco importantes para o desenvolvimento de DM2 (história familiar, índice cintura-quadril, níveis basais de insulina). Apesar do melhor desempenho do ramipril na prevenção de incidência de DM2, a significância clínica desses resultados em longo prazo é incerta, haja vista que estudos maiores avaliando desfechos primordiais (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva e morte), com mais de 8 anos de seguimento, não mostraram a superioridade dos IECAs sobre os diuréticos tiazídicos e dos beta-bloqueadores, apesar do aumento da glicemia nesses dois últimos grupos de tratamento<sup>2,3</sup>.

1 Unidade de Hipertensão Arterial – Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS. Correspondência para: Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350 – 90035-903. Porto Alegre, RS. Fone/fax: (51) 2101-8420. E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

## LEITURA RECOMENDADA

1. Wrigth Jr. JT, Bakris G, Greene T *et al.* African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421-31.
2. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus beta-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2003;42:239-46.
3. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T *et al.* Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
4. Thornley-Brown D, Wang X, Wrigth Jr. JT *et al.* Differing effects of antihypertensive drugs on the incidence of diabetes mellitus among patients with hypertensive kidney disease. *Arch Intern Med* 2006;166:797-805.