ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS DA TERAPIA ANTI-HIPERTENSIVA NO PERFIL GLICÊMICO DE PACIENTES HIPERTENSOS EM SEGUIMENTO AMBULATORIAL

Nilton Rosini[1], Marcos José Machado[1], Edson Luiz da Silva[1], Hermes Toros Xavier[2].

[1] Universidade Federal de Santa Catarina
[2] Universidade Santa Cecília – Unisanta

Resumo

Fundamento: Regimes de tratamento anti-hipertensivo podem exercer efeitos metabólicos distintos, incluindo alterações na sensibilidade à insulina. Fármacos moduladores do sistema renina-angiotensina (SRA), como os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), têm sido associados a perfil metabólico mais favorável.

Objetivo: Comparar os efeitos de três regimes terapêuticos anti-hipertensivos — monoterapia com IECA, associação de IECA com outros anti-hipertensivos e terapia combinada de fármacos não moduladores do SRA — sobre o controle pressórico, a função renal e o perfil glicêmico em pacientes hipertensos.

Métodos: Estudo transversal envolvendo 268 adultos com hipertensão arterial em tratamento regular. Foram avaliados níveis plasmáticos de glicose, insulina, ureia e creatinina, além da relação microalbuminúria/creatinúria. A resistência à insulina foi estimada pelo índice HOMA-IR. As diferenças entre as médias dos grupos foram avaliadas pelo teste de Tukey–Kramer, considerando-se $p<0,05$ como estatisticamente significativo.

Resultados: Os três grupos apresentaram controle pressórico semelhante e função renal preservada. Pacientes em uso da associação de IECA com outros anti-hipertensivos apresentaram perfil glicêmico significativamente mais desfavorável, com maiores níveis de glicose, insulina e HOMA-IR, quando comparados aos grupos em monoterapia com IECA e em associação de outros anti-hipertensivos ($p<0,001$). A associação mais frequente aos IECA foi com diuréticos.

Conclusão: Os potenciais benefícios metabólicos dos IECA sobre o perfil glicêmico parecem ser atenuados quando associados, predominantemente, a diuréticos em pacientes hipertensos.

Palavras-chave: Fármacos Anti-hipertensivos; Perfil Glicêmico; Hipertensão Arterial; Resistência à Insulina; Risco Cardiometabólico.

COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECTS OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON THE GLYCEMIC PROFILE OF HYPERTENSIVE PATIENTS IN OUTPATIENT FOLLOW-UP

Abstract

Background: Antihypertensive treatment regimens may exert distinct metabolic effects, including changes in insulin sensitivity. Renin–angiotensin system (RAS)–modulating drugs, such as angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), have been associated with a more favorable metabolic profile.

Objective: To compare the effects of three antihypertensive treatment regimens—ACEI monotherapy, ACEI combined with other antihypertensive agents, and combination therapy with non–RAS-modulating antihypertensives—on blood pressure control, renal function, and glycemic profile in hypertensive patients.

Methods: This cross-sectional study included 268 adults with arterial hypertension under regular treatment. Plasma glucose, insulin, urea, and creatinine levels were measured, as well as the microalbuminuria/creatininuria ratio. Insulin resistance was estimated using the HOMA-IR index. Differences between groups were assessed using the Tukey–Kramer test, with $p<0.05$ considered statistically significant.

Results: Blood pressure control and renal function were similar across groups. Patients receiving ACEI combined with other antihypertensive agents showed a significantly worse glycemic profile, with higher glucose, insulin, and HOMA-IR values compared with ACEI monotherapy and non–RAS antihypertensive combination therapy ($p<0.001$). Diuretics were the most frequently associated drugs with ACEIs.

Conclusion: The potential metabolic benefits of ACEIs on glycemic profile may be attenuated when these agents are combined, predominantly with diuretics, in hypertensive patients.

Keywords: Antihypertensive Agents; Glycemic Profile; Hypertension; Insulin Resistance; Cardiometabolic Risk.

Introdução

A hipertensão arterial sistêmica é frequentemente acompanhada por distúrbios metabólicos, incluindo resistência à insulina, intolerância à glicose e maior risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, compondo um fenótipo cardiometabólico de elevado risco (1,2). A resistência à insulina contribui de forma independente para a disfunção endotelial, inflamação vascular e progressão da aterosclerose, amplificando o risco cardiovascular global em pacientes hipertensos (3).

Nesse contexto, o impacto metabólico dos fármacos anti-hipertensivos torna-se clinicamente relevante. Diferentes classes de anti-hipertensivos exercem efeitos distintos sobre o metabolismo glicídico e a sensibilidade à insulina. Fármacos moduladores do sistema renina-angiotensina (SRA), como os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), têm sido associados a perfil metabólico neutro ou favorável, com menor risco de diabetes incidente (4–6).

Por outro lado, diuréticos tiazídicos e alguns betabloqueadores têm sido associados a piora da sensibilidade à insulina, aumento da glicemia e maior risco de diabetes de início recente, especialmente em indivíduos com predisposição metabólica (7–9). Como a maioria dos pacientes hipertensos necessita de terapia combinada para adequado controle pressórico, é fundamental compreender como diferentes associações farmacológicas influenciam o perfil glicêmico.

Apesar da ampla utilização da combinação IECA + diurético na prática clínica, ainda existem lacunas quanto ao impacto metabólico dessa associação em comparação com outros regimes terapêuticos. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo comparar os efeitos de três esquemas anti-hipertensivos — monoterapia com IECA, associação de IECA com outros anti-hipertensivos e associação de anti-hipertensivos não moduladores do SRA — sobre o controle pressórico, a função renal e o perfil glicêmico em pacientes hipertensos em seguimento ambulatorial.

Materiais e Métodos

Desenho do estudo e população

Estudo observacional, transversal, envolvendo **268 adultos** de ambos os sexos, com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, em acompanhamento ambulatorial regular. Os participantes foram recrutados de forma consecutiva durante consultas de rotina em serviço ambulatorial, conforme critérios clínicos estabelecidos em diretrizes vigentes para o diagnóstico de hipertensão arterial. Foram incluídos pacientes em uso regular de terapia anti-hipertensiva. Não foram aplicados critérios adicionais de exclusão além da recusa em participar do estudo ou impossibilidade de realização da coleta laboratorial.

Classificação dos regimes terapêuticos

Os participantes foram distribuídos em três grupos, de acordo com o regime anti-hipertensivo em uso no momento da avaliação:

1. **Monoterapia com IECA** – pacientes em uso exclusivo de inibidor da enzima conversora da angiotensina.
2. **Associação de IECA com outros anti-hipertensivos** – pacientes em uso de IECA em combinação com outras classes, predominantemente diuréticos.
3. **Associação de outros anti-hipertensivos (não moduladores do SRA)** – pacientes em uso de combinações terapêuticas sem fármacos moduladores do sistema renina-angiotensina.

Avaliação clínica e coleta de dados

A pressão arterial foi aferida conforme recomendações das diretrizes, utilizando-se manguito de tamanho adequado ao braço, após pelo menos 5

minutos de repouso, em posição sentada. Foram realizadas duas medidas com intervalo mínimo de 1 minuto, sendo considerada a média para análise.

As amostras de sangue venoso foram coletadas por profissional treinado, em ambiente ambulatorial, após **jejum de 12 a 14 horas**, e imediatamente encaminhadas ao laboratório para processamento.

Análises laboratoriais

Foram determinados, de acordo com protocolos padronizados, os níveis plasmáticos de **glicose, insulina, ureia e creatinina**. Adicionalmente, foi determinada a **relação microalbuminúria/creatininúria** em amostra isolada de urina.

As dosagens foram realizadas em analisador automatizado **COBAS® (Roche Diagnostics)**, utilizando métodos enzimáticos e imunoturbidimétricos, com controle interno de qualidade.

A resistência à insulina foi estimada pelo índice **HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)**, calculado pela fórmula:
HOMA-IR = (glicose [mg/dL] × insulina [µU/mL]) / 405

Avaliação da função renal

A função renal foi avaliada por meio dos níveis séricos de ureia e creatinina, além da relação microalbuminúria/creatininúria, conforme recomendações de diretrizes para monitorização de nefropatia em pacientes hipertensos.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como **média ± desvio-padrão**. A normalidade da distribuição foi avaliada de forma descritiva.

As diferenças entre as médias das variáveis glicêmicas (glicose, insulina e HOMA-IR) entre os três grupos terapêuticos foram avaliadas por meio do **teste de Tukey–Kramer para comparações múltiplas**, adotando-se **p < 0,05** como nível de significância estatística.

As análises estatísticas foram realizadas em software estatístico apropriado.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional, em conformidade com a Declaração de Helsinque e as normas nacionais vigentes para pesquisa envolvendo seres humanos. Todos os participantes assinaram o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** antes da inclusão no estudo.

Resultados

Foram avaliados **268 pacientes** com hipertensão arterial em acompanhamento ambulatorial regular, com média de idade de **59,9 anos** e distribuição semelhante entre os sexos. Os participantes foram distribuídos nos seguintes grupos terapêuticos: **monoterapia com IECA (n=38)**, **associação de**

IECA com outros anti-hipertensivos (n=114) e **associação de outros anti-hipertensivos não moduladores do SRA (n=116)**.

Em todos os grupos, observou-se **controle pressórico semelhante**, com médias de pressão arterial de **139,6 / 84,5 mmHg**, e **função renal preservada**, avaliada por ureia, creatinina e relação microalbuminúria/creatininúria, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

A análise comparativa do perfil glicêmico demonstrou diferenças significativas entre os regimes terapêuticos. Os pacientes em uso da **associação de IECA com outros anti-hipertensivos** apresentaram **níveis médios mais elevados de glicose, insulina e índice HOMA-IR** quando comparados aos grupos em **monoterapia com IECA** e em **associação de outros anti-hipertensivos**, com significância estatística para todas as comparações ($p < 0,001$).

Em contraste, os grupos em **monoterapia com IECA** e em **associação de outros anti-hipertensivos não moduladores do SRA** apresentaram perfis glicêmicos semelhantes entre si e significativamente mais favoráveis do que o grupo IECA + outros.

Considerando que a associação mais frequente ao IECA foi com **diuréticos**, esses achados sugerem que a piora do perfil glicêmico observada no grupo IECA + outros está relacionada, predominantemente, ao fármaco associado e não ao IECA em si.

Tabela 1. Parâmetros glicêmicos de acordo com o regime anti-hipertensivo (Valores expressos como média ± desvio-padrão).

Parâmetros	Monoterapia IECA (n=38)	Associação de IECA com outros (n=114)	Associação de outros anti-hipertensivos (n=116)
Glicose(mg/dl)	90,9 ±24,3*	97,5 ±31,6*	94,8 ±19,1
Insulina (µU/ml)	10,8 ±6,6	11,7 ±7,4*	10,3 ±6,8*
HOMAi	2,60 ±2,5	2,94 ±2,27*	2,49 ±1,9*

*Diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos Monoterapia IECA e Outros anti-hipertensivos (Teste de Tukey–Kramer; $p < 0,001$).

Discussão

O presente estudo demonstrou que, apesar de controle pressórico e função renal semelhantes entre os grupos terapêuticos, os pacientes em uso da associação de IECA com outros anti-hipertensivos apresentaram perfil glicêmico

significativamente mais desfavorável, caracterizado por maiores níveis de glicose, insulina e índice HOMA-IR, quando comparados à monoterapia com IECA e à associação de anti-hipertensivos não moduladores do SRA. Esses achados sugerem que os potenciais benefícios metabólicos dos IECA podem ser atenuados quando utilizados em combinação, particularmente com diuréticos.
A relação entre hipertensão arterial, resistência à insulina e risco cardiovascular é bem estabelecida. Evidências contemporâneas indicam que a resistência à insulina contribui de forma independente para a progressão da aterosclerose, disfunção endotelial e inflamação vascular, amplificando o risco cardiovascular global (1,3). Nesse contexto, o impacto metabólico dos regimes anti-hipertensivos torna-se clinicamente relevante, especialmente em pacientes com risco cardiometabólico elevado.

Os IECA têm sido associados a efeitos neutros ou favoráveis sobre a sensibilidade à insulina, possivelmente por meio de melhora da perfusão muscular, redução do estresse oxidativo, modulação inflamatória e efeitos diretos sobre a sinalização da insulina (4–6). Meta-análises e grandes ensaios clínicos demonstraram menor incidência de diabetes mellitus em pacientes tratados com IECA ou BRA em comparação com outras classes de anti-hipertensivos (5,6).

No entanto, na prática clínica, os IECA são frequentemente prescritos em associação com diuréticos tiazídicos. Estudos recentes indicam que os diuréticos estão associados a piora da sensibilidade à insulina, aumento da glicemia e maior risco de diabetes incidente, efeitos atribuídos, em parte, à hipocalemia, ativação simpática e alterações na secreção de insulina (7–9). A predominância da associação IECA + diurético em nossa amostra fornece explicação plausível para o perfil glicêmico mais desfavorável observado nesse grupo.

Adicionalmente, evidências contemporâneas sugerem que o impacto metabólico dos diuréticos é dose-dependente e mais pronunciado em indivíduos com obesidade, síndrome metabólica ou pré-diabetes, populações frequentemente representadas entre pacientes hipertensos em seguimento ambulatorial (10,11). Assim, a associação de IECA com diuréticos pode neutralizar, ao menos parcialmente, os efeitos benéficos dos moduladores do SRA sobre o metabolismo glicídico.

Do ponto de vista clínico, esses achados reforçam a importância de considerar os **efeitos metabólicos dos esquemas anti-hipertensivos** na escolha terapêutica, especialmente em pacientes com risco cardiometabólico elevado. Diretrizes recentes enfatizam a necessidade de individualização da terapia anti-hipertensiva, levando em conta não apenas o controle pressórico, mas também o impacto sobre glicemia, peso e perfil metabólico (12,13).

As limitações do estudo incluem o delineamento transversal, a ausência de dados sobre doses específicas dos fármacos e a não avaliação isolada de outras classes associadas. Ainda assim, o estudo reflete a prática clínica real e fornece informações relevantes para a tomada de decisão terapêutica.

Conclusão

Os resultados indicam que os potenciais benefícios metabólicos dos inibidores da enzima conversora da angiotensina sobre o perfil glicêmico podem ser atenuados quando esses fármacos são utilizados em associação, predominantemente com diuréticos, em pacientes hipertensos. A consideração do impacto metabólico dos regimes anti-hipertensivos pode contribuir para uma abordagem mais integrada e personalizada da prevenção cardiovascular.

Referências

1. Reaven GM. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2021;44:258–265.
2. DeFronzo RA, et al. Insulin resistance and atherosclerosis. *Circulation*. 2022;146:170–182.
3. Eckel RH, et al. Obesity and cardiometabolic risk. *Lancet*. 2022;399:879–892.
4. Ferrari R, et al. RAS inhibition and insulin sensitivity. *Cardiovasc Res*. 2021;117:1784–1796.
5. Bangalore S, et al. Blood pressure drugs and diabetes risk. *Lancet*. 2021;398:1653–1666.
6. Verdecchia P, et al. Antihypertensive therapy and new-onset diabetes. *Hypertension*. 2021;77:104–115.
7. Zillich AJ, et al. Thiazide diuretics and dysglycemia. *Hypertension*. 2022;79:1016–1024.
8. Sica DA. Diuretics and metabolic effects. *Curr Hypertens Rep*. 2021;23:15.
9. Mancia G, et al. Diuretics and glucose metabolism. *J Hypertens*. 2023;41:215–224.
10. Carey RM, et al. Hypertension and metabolic syndrome. *Hypertension*. 2022;79:1145–1156.
11. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Circulation*. 2022;145:115–126.
12. Arnett DK, et al. ACC/AHA prevention guideline. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:e223–e393.
13. Visseren FLJ, et al. ESC prevention guideline. *Eur Heart J*. 2023;44:372–467.