



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

**Centro Biomédico**

**Faculdade de Ciências Médicas**

**Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi**

**Comparação dos efeitos do benazepril e da losartana sobre a  
função endotelial e a rigidez arterial em pacientes diabéticos com  
hipertensão não controlada por anlodipino**

Rio de Janeiro

2015

Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi

**Comparação dos efeitos do benazepril e da losartana sobre a função endotelial e a rigidez arterial em pacientes diabéticos com hipertensão não controlada por anlodipino**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Mário Fritsch Toros Neves

Rio de Janeiro

2015

**CATALOGAÇÃO NA FONTE**  
**UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A**

G534 Gismondi, Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi.  
Comparação dos efeitos do benazepril e da losartana sobre a função endotelial e a rigidez arterial em pacientes diabéticos com hipertensão não controlada por anlodipino / Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi. - 2015.  
102 f.

Orientador: Mario Fritsch Toros Neves.

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Hipertensão - Teses. 2. Diabetes mellitus - Teses. 3. Endotélio - Teses. 4. Rigidez vascular - Teses. I. Neves, Mário Fritsch Toros. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.12-008.331.1

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi

**Comparação dos efeitos do benazepril e da losartana sobre a função endotelial e a rigidez arterial em pacientes diabéticos com hipertensão não controlada por anlodipino**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 3 de março de 2015.

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves (Orientador)  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Prof. Dr. Wille Oigman  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Profª Dra. Elizabeth Silaid Muxfeldt  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Profª Dra. Andréa Araujo Brandão  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Prof Dr. Luís Otávio Cardoso Mocarzel  
Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2015

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, razão da minha vida.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha esposa, Pilar, por seu companheirismo, amor e compreensão.

Ao meu filho, Ronaldinho, por ser tão especial. Razão da minha vida.

Aos meus pais e irmãos, Ronaldo, Soraya, Rodrigo e Rafael, por tudo que me ensinaram, apoio e dedicação. São exemplos a serem seguidos. Sem vocês não teria chegado até aqui.

À minha família, sempre presente, mesmo nos momentos mais difíceis.

Ao meu orientador, Professor Mário Fritsch, por sua incansável disposição em ajudar e orientar.

Ao meu co-orientador, Prof Wille Oigman, sempre com observações fundamentais à conclusão do projeto e à vida acadêmica.

Exemplos de Professores para todos os seus alunos. Acreditaram em mim quando eu era apenas um jovem ex-residente.

A Cesar Pozzobon, Marcela Casanova, Márcia Ladeira e Ricardo Bedirian, grandes parceiros na execução do projeto. Vamos fazer de novo?

À Cláudia, Cristina, Diana, Gabriela e Renan, que tantas vezes me salvaram nas coletas e consultas.

Aos demais funcionários e professores da clínica médica, pela ajuda no desenvolvimento deste projeto de pesquisa.

Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.  
Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.

*Madre Teresa de Calcuta*

## RESUMO

GISMONDI, Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi. *Comparação dos efeitos do benazepril e da losartana sobre a função endotelial e a rigidez arterial em pacientes diabéticos com hipertensão não controlada por anlodipino*. 2015. 102 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

Em pacientes hipertensos e diabéticos, o sistema renina-angiotensina-aldosterona está relacionado com disfunção endotelial, rigidez vascular e aterosclerose. As principais medicações disponíveis para a inibição desse sistema são os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores do receptor AT1 de angiotensina. A maioria das diretrizes internacionais faz as mesmas recomendações para as duas classes, mas diferenças no seu mecanismo de ação podem ter relevância clínica. O objetivo principal foi comparar benazepril e losartana em pacientes hipertensos e diabéticos com pressão arterial não controlada por anlodipino, analisando parâmetros inflamatórios (proteína C reativa), da função endotelial (através da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial) e de rigidez vascular (através da velocidade da onda de pulso e das pressões aórticas). O objetivo secundário foi, através de uma análise *post-hoc*, pesquisar se há interação entre as estatinas e os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Pressão arterial, função endotelial e rigidez vascular foram comparados entre usuários e não-usuários de estatina. Os dados estão apresentados como mediana (intervalo interquartil). Os resultados principais mostraram que o grupo benazepril apresentou menor proteína C reativa [0,38 (0,15-0,95) mg/dl vs 0,42 (0,26-0,59) mg/dl,  $p=0,020$ ]. Houve, ainda, uma leve melhora da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial no grupo benazepril (aumento 45%,  $p=0,057$ ) em comparação com o grupo losartana (aumento 19%,  $p=0,132$ ). Não houve diferença na velocidade da onda de pulso [8,5 (7,8-9,4) m/s vs 8,5 (7,0-9,7) m/s,  $p=0,280$ ] e na pressão aórtica sistólica [129 (121-145) mmHg vs 123 (117-130) mmHg,  $p=0,934$ ] entre os grupos benazepril e losartana. Nos resultados secundários, observou-se que o grupo usuário de estatina apresentou maior redução na pressão arterial sistólica média das 24 horas [134 (120-146) mmHg para 122 (114-135) mmHg,  $p=0,007$ ] e melhora na dilatação mediada por fluxo da artéria braquial [6,5% (5,1-7,1) para 10,9% (7,3-12,2),  $p=0,003$ ] quando comparado com o grupo não usuário [137 (122-149) mmHg para 128 (122-140) mmHg,  $p=0,362$ , e 7,5% (6,0-10,2) para 8,3% (7,5-9,9),  $p=0,820$ , respectivamente]. Não houve diferença na velocidade de onda de pulso e nas pressões aórticas entre usuários ou não de estatina. Pode-se concluir que, em pacientes diabéticos com a pressão arterial não controlada por anlodipino, o benazepril promoveu maior redução da proteína C reativa e melhora da função endotelial em relação à losartana. Além disso, o uso combinado de estatinas, anlodipino e inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona melhorou a resposta anti-hipertensiva e a função endotelial em pacientes hipertensos e diabéticos.

Palavras-chave: Hipertensão. Diabetes mellitus. Endotélio. Rigidez vascular.



## ABSTRACT

GISMONDI, Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi. *Comparison of benazepril and losartan on endothelial function and vascular stiffness in hypertensive diabetic patients with hypertension not controlled by amlodipine*. 2015. 102 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

In hypertensive diabetic patients, the renin-angiotensin-aldosterone system is related to endothelial dysfunction, vascular stiffness and atherosclerosis. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers are two of the most important medications that inhibit this system. Most international guidelines recommend them interchangeably, albeit small differences may have clinical relevance. The main objective was to compare inflammatory parameters (by C-reactive protein), endothelial function (by flow-mediated vasodilation) and vascular stiffness (by pulse wave velocity and aortic pressures) between benazepril and losartan in hypertensive diabetic patients whose blood pressure was not controlled by amlodipine. The secondary objective was a post-hoc analysis to study possible synergism between statins and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Blood pressure reduction, endothelial function and vascular stiffness were compared between patients using or not statins. Main results showed that C-reactive protein had lower values in benazepril group [0.38 (0.15-0.95) mg/dl vs 0.42 (0.26-0.59) mg/dl,  $p=0.020$ ]. There was a slightly higher flow-mediated vasodilation response in benazepril group (45% of increase,  $p=0.057$ ) than in losartan group (19% of increase,  $p=0.132$ ). Aortic systolic blood pressure [129 (121-145) mmHg vs 123 (117-130) mmHg,  $p=0.934$ ] and carotid-femoral pulse wave velocity [8.5 (7.8-9.4) m/s vs 8.5 (7.0-9.7) m/s,  $p=0.280$ ] were the same between groups. Secondary results showed that patients using statins had greater reduction in mean systolic blood pressure in 24 hour monitoring [134 (120-146) mmHg to 122 (114-135) mmHg,  $p=0.007$ ] than patients not using statins [137 (122-149) mmHg to 128 (122-140) mmHg,  $p=0.362$ ]. Patients using statins had higher flow-mediated vasodilation response [6.5% (5.1-7.1) to 10.9% (7.3-12.2),  $p=0.003$ ] than those not using statins [7.5% (6.0-10.2) to 8.3% (7.5-9.9),  $p=0.820$ ]. There was no difference in pulse wave velocity nor in aortic pressure between patients using or not statins. Hypertensive diabetic patients in use of benazepril had a greater reduction in C-reactive protein and a slight improvement in flow-mediated vasodilation than those taking losartan. Moreover, combination of statin, amlodipine and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors promoted greater blood pressure reduction and amelioration of endothelial function in hypertensive diabetic patients.

Keywords: Hypertension. Diabetes mellitus. Endothelium. Vascular stiffness.

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	9
1	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	10
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	22
2.1	<b>Objetivos gerais</b> .....	22
2.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	22
3	<b>MÉTODOS</b> .....	23
3.1	<b>Artigo 1 - Comparison of benazepril and losartan on endothelial function and vascular stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial</b> .....	23
3.2	<b>Artigo 2 - Bloqueio do sistema renina-angiotensina associado a estatina melhora a função endotelial em diabéticos</b> .....	44
4	<b>DISCUSSÃO</b> .....	66
	<b>CONCLUSÕES</b> .....	76
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	77
	<b>APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b> .....	93
	<b>APÊNDICE B – Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ</b> .....	100
	<b>APÊNDICE C – Aprovação do “Artigo 1” para publicação no <i>Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i></b> .....	101
	<b>APÊNDICE D – Comprovante de submissão do “Artigo 2” ao periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia</b> .....	102

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de óbito no Brasil e no Mundo e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes melito (DM) são dois dos principais fatores de risco<sup>1,2</sup>. No final do século XX, havia cerca de 972 milhões de pessoas com HAS, ou 26,4% da população mundial<sup>3,4</sup>. A prevalência de HAS no Brasil é estimada entre 22,3 e 43,9%, porém estes valores crescem com a idade, de modo que mais de 75% da população com mais de 70 anos de idade é hipertensa. A prevalência de DM tipo 2 nos povos industrializados é estimada em 6 a 8%, número que pode crescer nos próximos anos devido ao envelhecimento populacional e às mudanças no estilo de vida da população<sup>5,6</sup>. Estima-se que a prevalência global de DM passe de 171 milhões de pessoas no ano 2000 para 366 milhões em 2030<sup>6</sup>. A diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre doença cardiovascular na população diabética estima a prevalência de DM em 6,4% da população brasileira entre 20 e 79 anos de idade e projeta que este número poderá chegar a 7,7% em 2030<sup>2</sup>. Estudos sugerem que, nos últimos 4 anos, houve um aumento de 20% na prevalência de DM em nosso país<sup>2,7</sup>. HAS e DM estão frequentemente associados. Em coortes de pacientes com DM, a HAS está presente em cerca de 30% no diagnóstico, mas se desenvolve em até 73% ao longo da vida<sup>8-12</sup>.

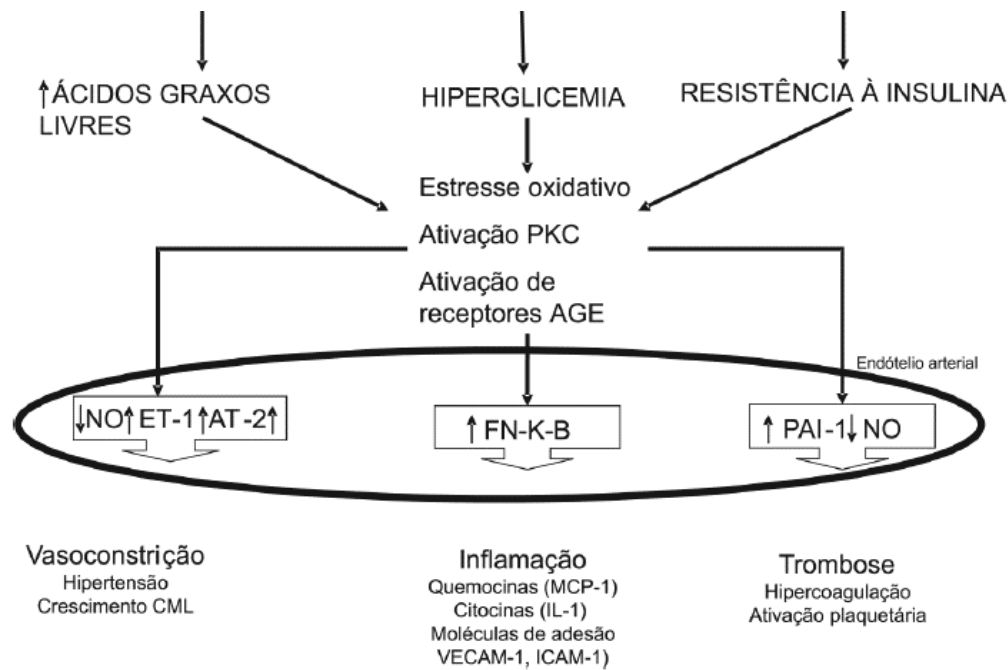
## 1 REVISÃO DA LITERATURA

A HAS e o DM são importantes fatores de risco para aterosclerose e podem causar doença isquêmica do miocárdio, como o infarto agudo do miocárdio (IAM), hipertrofia ventricular esquerda (HVE), insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral (AVC), doença vascular periférica e doença renal crônica (DRC)<sup>5,13</sup>. Estas doenças ocorrem tanto em pacientes com HAS, quanto naqueles com DM. Há vários mecanismos fisiopatológicos envolvidos. A disfunção endotelial está diretamente ligada à formação de placas de aterosclerose e esta relação parece ser a principal via de lesão dos órgãos-alvo<sup>14-17</sup>. Na presença de níveis pressóricos elevados e hiperglicemia, há redução da produção do óxido nítrico (NO), aumento dos fatores de vasoconstrição, como a endotelina, e redução da resposta vasodilatadora<sup>14</sup>. Há, ainda, expressão de moléculas de adesão e produção de citocinas que ativam o processo inflamatório, infiltração de monócitos na parede vascular, proliferação de fibroblastos e síntese de colágeno<sup>18</sup>. Nos pacientes diabéticos o perfil lipídico também está alterado, com aumento dos triglicerídeos, redução da lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL), em especial aquelas menores e mais densas, com maior potencial de penetrar na parede vascular e contribuir na formação do ateroma<sup>15,18</sup>. A adesão, agregação e ativação plaquetária estão maiores, levando à formação de trombos na microcirculação<sup>19</sup>. O aumento do fibrinogênio, do PAI-1 (inibidor do plasminogênio tecidual) e do fator de von Willebrand, bem como a redução da antitrombina III e da proteína C, contribuem para o maior potencial trombogênico nesses pacientes<sup>19</sup>.

Nos pacientes diabéticos, o prognóstico da doença cardiovascular é pior<sup>13,20</sup>. No estudo de Framingham, por exemplo, a mortalidade cardiovascular em diabéticos diminuiu com o passar dos anos, mas ainda assim foi o dobro da população não diabética<sup>20</sup>. No Brasil, a mortalidade de pacientes com DM é 57% maior que na população geral, e 38% das mortes são por doença cardiovascular, causa mais comum de óbito<sup>21</sup>. Nos pacientes com DM, a pressão arterial (PA) tem relação direta com a prevalência de complicações micro e macrovasculares, como retinopatia, nefropatia, neuropatia e doença cardiovascular. A presença de HAS em um paciente diabético aumenta a mortalidade por todas as causas em 72% e o risco de doença

cardiovascular em 57%<sup>12</sup>. A figura 1 ilustra as principais complicações fisiopatológicas do DM.

Figura 1 – Interação entre SRAA, diabetes e lesão de órgão-alvo



Legenda: No diabetes, a hiperglicemia, a resistência à insulina e o aumento dos ácidos graxos livres provocam disfunção endotelial, alterando mecanismos moleculares que regulam a função e a estrutura dos vasos sanguíneos. Eles incluem estresse oxidativo, ativação da proteína quinase C (PKC) e ativação do receptor de produtos finais de glicação avançada (RAGE). Estas alterações diminuem a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) e aumentam a endotelina (ET-1), ativam o fator de transcrição nuclear kappa- B (NF-kB) e aumentam os fatores pró-trombóticos como o inibidor do ativador de plasminogênio -1 (PAI-1).

Fonte: Amarante et al<sup>17</sup>.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) está ligado diretamente à fisiopatologia da lesão de órgão-alvo na HAS e no DM e, portanto, tem grande destaque no tratamento destas doenças. Tradicionalmente, o SRAA “sistêmico” tem sido visto como um sistema endócrino envolvido na regulação do equilíbrio hidrossalino e na regulação da pressão arterial. Contudo, evidências recentes demonstram a presença de um SRAA “local” ou tissular, com ações autócrinas e parácrinas, que participa de vários mecanismos da homeostase, como crescimento celular, formação da matriz extracelular, proliferação vascular, função endotelial e controle da apoptose<sup>22</sup>.

A renina é uma enzima proteolítica sintetizada, armazenada e liberada pelo aparelho justaglomerular. A primeira etapa na sua produção é a formação da

preprorenina<sup>23</sup>. Ainda no meio intracelular, o fragmento “pre” é clivado e forma-se a prorenina; ele funciona como “sinalizador” e guia a molécula no seu percurso intracelular. A prorenina é novamente clivada e resulta na renina, a forma ativa da enzima. A renina é um ponto chave na ativação “sistêmica” do SRAA, uma vez que é a partir dela que todo o sistema é iniciado. Tanto a prorenina quanto a renina podem ser detectadas na circulação, mas, em indivíduos hipertensos, a concentração de prorenina pode chegar a 100 vezes a da renina<sup>23</sup>. Ao contrário do que se pensava inicialmente, a prorenina é biologicamente ativa. Receptores intracelulares estão presentes em células mesangiais e na parede vascular e têm relação com produção de colágeno e fibrose intersticial<sup>24</sup>. Acredita-se que a prorenina tenha participação importante no SRAA tissular renal e seja um dos principais mecanismos de nefropatia em pacientes diabéticos<sup>22,25</sup>.

Os principais estímulos “sistêmicos” para a secreção da renina são as variações na PA (barorreceptor renal), na concentração de sódio na mácula densa e a ativação do sistema nervoso simpático (através dos beta-receptores)<sup>22,25</sup>. Pela via “tradicional” do SRAA, o angiotensinogênio, sintetizado no fígado, é convertido pela renina em angiotensina-1, que é biologicamente inativa. A angiotensina-1 pode servir de substrato a diferentes tipos enzimáticos. A principal é a enzima conversora de angiotensina (ECA) tipo 1, ou simplesmente ECA, que cliva a angiotensina-1 em angiotensina-2. Apesar da atividade da ECA ser uma etapa limitante da ativação do SRAA sistêmico, a angiotensina-2 também pode ser formada, ao nível tecidual, por outras vias enzimáticas, como as quimases, e pela ação do receptor de prorenina no meio intracelular<sup>22,25</sup>. É por isso que mesmo pacientes em uso crônico de inibidores da ECA (iECA) podem ter níveis detectáveis de angiotensina-2 na circulação<sup>22</sup>. As angiotensinas 1 e 2 também servem de substrato para algumas enzimas, como as endopeptidases e as aminopeptidases, responsáveis pela formação de outros peptídeos, como angiotensina-(1-9), a angiotensina-3, de ação semelhante à angiotensina-2, a angiotensina-4 e a angiotensina-(1-7), esta última descrita mais à frente no texto.

A angiotensina-2 tem quatro tipos de receptores, chamados AT-1 a 4<sup>26</sup>. O mais importante é o AT1, responsável por seus efeitos sistêmicos: vasoconstrição arterial sistêmica e da arteríola eferente no glomérulo renal, com aumento da pressão intraglomerular, aumento da reabsorção de sódio no túbulo proximal do néfron, e secreção de aldosterona<sup>27,28</sup>. O resultado é a retenção hidrossalina e o

aumento da PA. Deste modo, a ativação do SRAA, através da ação do receptor AT1 da angiotensina-2, é um dos principais mecanismos causais e perpetuadores de HAS. Além disso, a angiotensina-2 participa diretamente no desenvolvimento das lesões de órgão-alvo nestes pacientes, uma vez que está associada com disfunção endotelial, progressão das placas de aterosclerose, hipertrofia e remodelamento do ventrículo esquerdo, apoptose miocitária e resistência insulínica<sup>22,25,29-33</sup>.

Os receptores AT2 estão presentes no feto, onde têm papel importante no desenvolvimento renal, porém no adulto têm concentração limitada<sup>27</sup>. Estuda-se seu papel na regeneração de alguns tecidos lesionados<sup>27</sup>. Em geral, os efeitos dos receptores AT2 são opostos ao AT1, com indução de natriurese e redução da PA. Em pacientes em uso crônico de bloqueadores do receptor AT1 (BRA), pode haver aumento da expressão dos AT2 e sua ativação explicaria parte dos benefícios dos BRA. Os receptores AT3, até o momento, ainda não têm um papel sistêmico bem definido<sup>26</sup>. Já o receptor AT4 seria o sítio de ligação da angiotensina-4, molécula derivada do metabolismo da angiotensina-2 pela ação das aminopeptidases<sup>22,25</sup>. Tem papel tissular no cérebro, no mecanismo de memória e aprendizagem<sup>33</sup>. Apesar de ter baixa concentração sistêmica, já foi demonstrada sua presença em miócitos, células endoteliais e em tecidos periféricos, onde poderia estimular vasodilatação, relaxamento miocárdico durante a diástole e aumento na captação periférica de glicose, através do receptor GLUT4, reduzindo a resistência insulínica<sup>22,25</sup>.

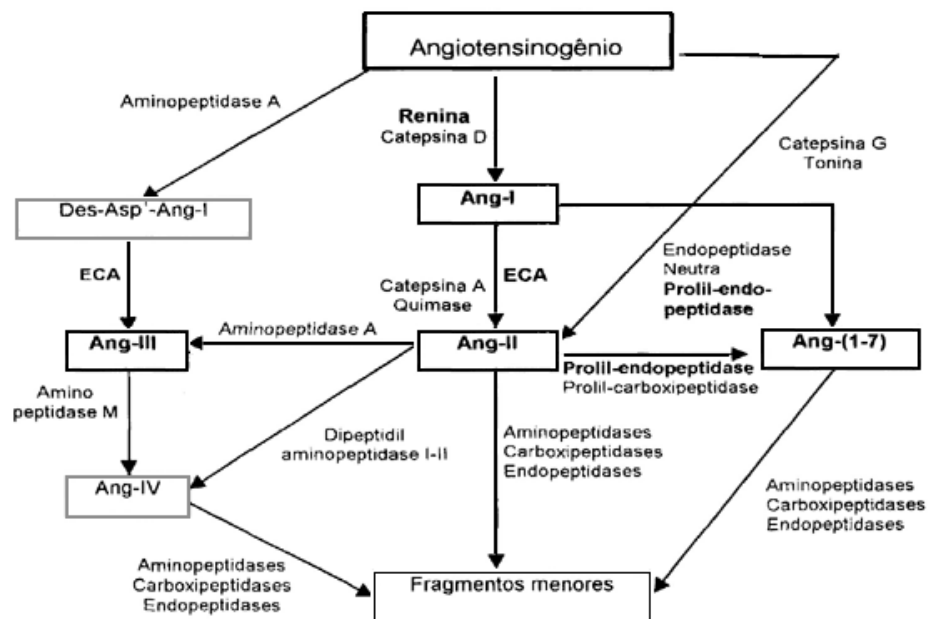
A angiotensina-2 tem papel importante na disfunção endotelial e na progressão da aterosclerose. Nas células endoteliais, aumenta a expressão das moléculas de adesão, como VCAM-1, ICAM-1 e P-selectina<sup>34</sup>. Ainda, proporciona a expressão de MCP-1, molécula que facilita a adesão e migração dos monócitos para a parede vascular. A angiotensina-2 também estimula a produção de citocinas que reforçam o processo inflamatório, como TNF-alfa, IL-6 e ciclooxygenase-2<sup>34,35</sup>. Segundo alguns pesquisadores, a angiotensina-2 favorece o desenvolvimento, na medula óssea, de leucócitos com “perfil” aterogênico, cuja expressão gênica estimula sua invasão e proliferação nas placas de ateroma<sup>36</sup>. A angiotensina-2 leva à produção de radicais livres de oxigênio, apoptose celular, redução da síntese e biodisponibilidade do óxido nítrico, proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno intersticial<sup>31</sup>. O resultado de tantas lesões é disfunção endotelial e resposta inflamatória. Por conseguinte, fica fácil de entender o aparecimento de lesões de

órgão-alvo, como HVE, doença arterial coronariana e nefropatia, e a sua instabilização, como, por exemplo, no AVC, IAM e morte cardiovascular.

Contudo, existem outras vias “alternativas”, porém biologicamente ativas, no SRAA. A ECA também atua na degradação da bradicinina e na inativação do peptídeo angiotensina-(1-7). A bradicinina e a angiotensina-(1-7) têm efeitos fisiológicos opostos à angiotensina-2: promovem vasodilatação arterial e redução da PA. Acredita-se que parte dos efeitos clínicos dos iECA provenha não só da inibição da formação de angiotensina-2, mas também do aumento nas concentrações de bradicinina e angiotensina-(1-7)<sup>22,32,37</sup>. A angiotensina-(1-7) é formada pela ação da enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ECA-2) e seu principal receptor é da família “*M.a.s. acoplado à proteína G*”, estando presentes em vários tecidos, como cardíaco, renal, hepático e no endotélio. Seus principais efeitos são: antitrombótico, anti-inflamatório, vasodilatador e inibidor da proliferação celular<sup>32,37</sup>.

Deste modo, o SRAA deve ser visto como um sistema com duas vias “opostas” e contra-regulatórias entre si<sup>22,38</sup>. Uma, mediada pela ECA e angiotensina-2, promove hipertensão, inflamação e disfunção endotelial. A outra, pela ECA-2 e angiotensina-(1-7), com redução da PA, da inflamação e melhora da função endotelial. A figura 2 mostra um exemplo esquemático de funcionamento do SRAA.

Figura 2 – Esquema de funcionamento do SRAA



Legenda: Ang, angiotensina; ECA, enzima conversora de angiotensina.  
Fonte: Raposo-Costa et al<sup>38</sup>



Em pacientes diabéticos, o SRAA está relacionado com resistência insulínica, obesidade e aparecimento de complicações micro e macrovasculares<sup>22,39</sup>. Há relação entre hiperglicemia e aumento na concentração de angiotensina-2 tecidual. Além disso, há *upregulation* dos receptores AT1 e *downregulation* dos receptores AT2<sup>39</sup>. A angiotensina-2, em paciente diabéticos, como foi comentado anteriormente, promove disfunção endotelial e progressão da aterosclerose, os dois principais mecanismos das complicações macrovasculares<sup>22</sup>. Pode atuar, ainda, em conjunto com a insulina, nos receptores MAP-K e PI3-K, promovendo expressão de moléculas de adesão, produção de citocinas inflamatórias, proliferação celular e fibrose, além de resistência periférica à insulina, agravando a hiperglicemia<sup>40</sup>. Nos tecidos periféricos, em especial na musculatura estriada, há redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, com diminuição do recrutamento capilar e do fluxo sanguíneo e menor captação periférica de glicose<sup>41</sup>. No tecido adiposo visceral há ativação do SRAA tissular e este pode ser um dos mediadores entre obesidade, resistência insulínica e DM<sup>42</sup>. E, por fim, há evidência de ativação do SRAA tissular nas ilhotas pancreáticas, que poderia contribuir para sua disfunção em pacientes com DM<sup>43</sup>.

Com base no que foi descrito anteriormente, fica fácil entender que HAS e DM estão relacionadas com disfunção endotelial e progressão da aterosclerose<sup>44,45</sup>. O SRAA é um dos principais “fatores contribuidores”, mas os efeitos diretos da hipertensão na parede vascular e a ação dos produtos de glicação avançada e da insulina também são determinantes<sup>41,44,46</sup>. Um dos marcadores clássicos de disfunção endotelial é a redução da biodisponibilidade e dos efeitos do óxido nítrico<sup>44-46</sup>. O óxido nítrico contribui para vasodilatação, recrutamento capilar e redução da agregação e ativação de plaquetas e leucócitos. Há na literatura diversas formas de se avaliar a função endotelial<sup>47,48</sup>. O método da dilatação mediada por fluxo (DMF) compara o diâmetro da artéria braquial pré e pós-isquemia. Estudos mostram uma relação entre redução da DMF e maior incidência de eventos cardiovasculares<sup>49-53</sup>. Em uma metanálise recente, com mais de 5 mil pacientes, cada 1% de melhora na DMF representou 13% de redução de risco de eventos cardiovasculares<sup>53</sup>. Mesmo em publicações com subgrupos de pacientes com DM e HAS, houve correlação entre DMF, lesão em órgão-alvo e desfechos cardiovasculares<sup>52-57</sup>. Desse modo, a avaliação não-invasiva da disfunção endotelial

é uma importante ferramenta na estratificação do risco cardiovascular<sup>58,59</sup>. A figura 3 ilustra o método da DMF da artéria braquial.

Figura 3 – Ilustração do método de DMF



Legenda: no texto utilizamos a sigla DMF e não DILA, como consta na fonte original da figura

Fonte: Teixeira et al<sup>59</sup>.

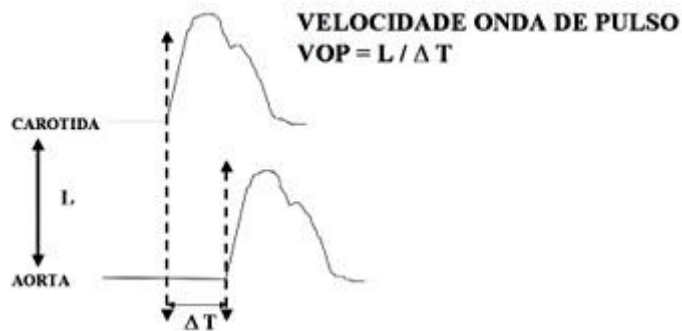
O sistema vascular arterial pode ser dividido didaticamente em três compartimentos<sup>60,61</sup>. O primeiro seria representado pelas grandes artérias, como a aorta, com grande componente elástico e formador das ondas de pulso, considerado “responsável” pelo componente sistólico da PA e, portanto, pela pressão de pulso (PP). O segundo, pelas artérias de médio calibre, como a braquial e as poplíteas, com grossa camada muscular em suas paredes, que amortecem a onda de pulso, transformando-a em um padrão de fluxo mais contínuo. E o terceiro compartimento seria das arteríolas e da microcirculação, com vasos de diâmetro luminal inferior a 0,5 mm e responsável pela resistência vascular sistêmica, relacionada ao componente diastólico da PA<sup>60</sup>.

Na HAS e no DM, há alterações estruturais e funcionais nesses compartimentos que são determinantes na formação e progressão das lesões de órgão-alvo. A musculatura lisa arteriolar sofre hipertrofia, com redução luminal e espessamento da parede vascular<sup>62</sup>. Os capilares da microcirculação estão rarefeitos; postula-se que seja por disfunção e apoptose de células endoteliais<sup>62</sup>. Esta mesma disfunção endotelial também guarda relação com trombogênese e

aterogênese, como comentado anteriormente. Todas estas alterações contribuem, então, para o aumento da resistência vascular sistêmica e hipertensão diastólica. Nas grandes artérias, há deposição de colágeno e quebra das moléculas de elastina, com redução da complacência e aumento da rigidez arterial<sup>60,63,64</sup>. Ocorre um aumento da pressão de pulso aórtica (ou central) e da velocidade da onda de pulso (VOP), com hipertensão sistólica. Este fenômeno ocorre na maioria dos indivíduos ao envelhecer, mas é mais acentuado e precoce naqueles com DM e HAS<sup>65</sup>. Há evidências, ainda, que a associação de HAS e DM contribui para uma rigidez arterial ainda maior que em cada uma isoladamente<sup>65</sup>. Há de se destacar também que a pressão sistólica está relacionada não somente à complacência arterial, bem como à velocidade e força de ejeção sistólica do ventrículo esquerdo, e esta relação é chamada de “interação ventrículo-vascular”<sup>60</sup>.

O método padrão-ouro para a medida da complacência arterial é a VOP<sup>66</sup>. Um equipamento apropriado registra o tempo que a onda de pulso leva para percorrer determinada distância, sendo o método mais padronizado aquele que compara os sítios femoral e carotídeo (cfVOP). Contudo, alternativamente, também se pode comparar o sítio radial com o carotídeo (crVOP). Quanto maior a rigidez arterial, maior a VOP. Não há um limite padronizado oficial, mas acredita-se que valores acima de 10 m/s sejam anormais. Há evidências da relação direta entre VOP e eventos cardiovasculares, como IAM, AVC e mortalidade, mesmo quando a análise é corrigida para fatores de confundimento, como HAS, idade e tabagismo<sup>67</sup>. Em uma meta-análise recente, envolvendo 17 grandes estudos e mais de 15 mil pacientes, um aumento de 1 m/s na VOP esteve associado com um risco 15% maior de morte e 14% maior de eventos cardiovasculares, como IAM e AVC<sup>67</sup>. Em outra publicação, um grupo italiano demonstrou que pacientes com HAS e DM tinham VOP cerca 2 m/s acima daqueles com HAS mas sem DM e cerca de 4 m/s acima do valor encontrado em pessoas saudáveis<sup>65</sup>. Deste modo, podemos inferir que pacientes com DM e HAS têm maior rigidez vascular e talvez este possa ser um dos mecanismos do maior risco cardiovascular neste grupo. A figura 4 ilustra o mecanismo de avaliação da rigidez vascular pela análise da velocidade da onda de pulso<sup>68</sup>.

Figura 4 – Ilustração da VOP

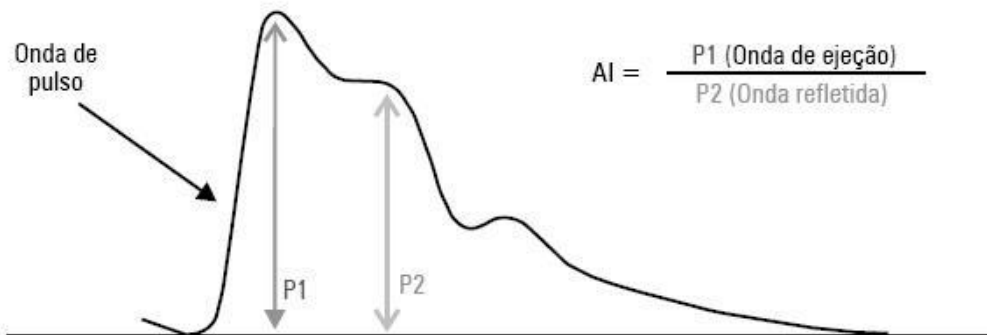


Nota: A VOP é calculada pelo tempo ( $\Delta T$ ) que a onda de pulso leva para percorrer determinada distância ( $L$ ). A mais utilizada e estudada é a VOP entre a carótida e a femoral, que avalia as propriedades elásticas da circulação central (aorta).

Fonte: London et al<sup>68</sup>.

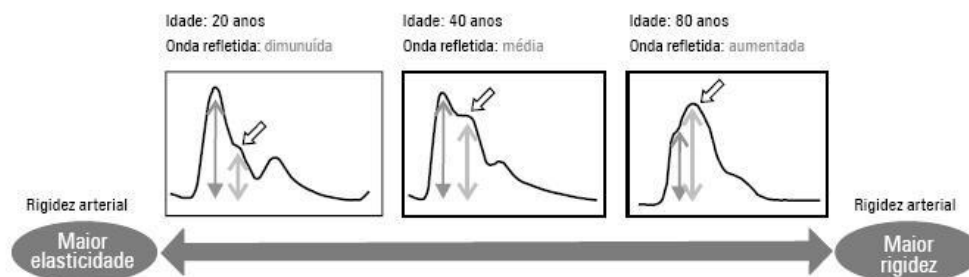
Outro método bastante utilizado para estimar a complacência arterial é a medida do “*augmentation index*” (Alx), também chamado “índice de incremento”<sup>60,61</sup>. Quando a onda de pulso atinge a periferia vascular, parte é refletida devido a diversos fatores, como as ramificações arteriais e a resistência arteriolar. Ao retornar em direção contrária, indo em direção à circulação central, há um encontro entre as ondas de pulso anterógrada e retrógrada (refletida), no período entre fim da sístole e início da diástole. Com isso, o pico da onda de pulso sofre um aumento. A diferença entre o pico da onda de pulso central anterógrada e aquele “aumentado” pela onda refletida é a chamada “*augmentation pressure*” (AP), ou pressão de incremento. O Alx seria a relação entre a AP e a pressão de pulso aórtica. Quanto mais rígida a parede vascular, mais rápido a onda central atinge a periferia e mais precoce o encontro da onda anterógrada com a retrógrada, de modo que a AP e o Alx tornam-se maiores. O Alx pode ser medido na artéria carotídea, tomando-a como base para a circulação central, ou estimado a partir da análise do pulso radial. Não há, ainda, um valor de consenso na literatura. O Alx sofre influência da PA e da frequência cardíaca (FC) e, por isso, alguns autores utilizam valores corrigidos para um valor mediano de FC, em geral 75 bpm (Alx@75). Há estudos mostrando relação deste parâmetro e a rigidez vascular<sup>66,69-71</sup>. As figuras 5 e 6 ilustram a relação entre rigidez vascular e a medida do Alx<sup>72</sup>.

Figura 5 - Exemplo esquemático mostrando a diferença na onda refletida e, por conseguinte, no Alx (augmentation index) em diferentes faixas etárias



Fonte: Mota-Gomez et al.<sup>72</sup>

Figura 6 – Exemplo esquemático da onda de pulso



Nota: A onda P1, de ejeção, se desloca do centro em direção à periferia, e encontra a onda P2, refletida. A diferença entre elas é a base para o cálculo do Alx (augmentation index). Detalhes no texto.

Fonte: Mota-Gomez et al.<sup>72</sup>

O funcionamento do SRAA parece ser um dos mecanismos formadores da rigidez vascular nos pacientes diabéticos e hipertensos<sup>73</sup>. Acredita-se que a angiotensina II promova aumento da rigidez vascular não só por modificar o tônus arterial como também por mecanismos estruturais, como o aumento da matriz extracelular e formação de fibrose intersticial<sup>73</sup>. Estudos recentes demonstram que o uso de iECA e BRA é capaz de reduzir a rigidez arterial medida por VOP<sup>74-77</sup>. Este efeito ocorre de modo independente do grau de redução da PA, corroborando a ideia do SRAA atuar diretamente como um dos causadores da rigidez vascular<sup>77</sup>.

Todo este conhecimento fisiopatológico tem aplicabilidade não só na estratificação do risco cardiovascular, como também na escolha do melhor tratamento para a HAS. Aproximadamente 15% dos pacientes com HAS essencial

(primária) têm aumento da atividade de renina plasmática. Outros 50 a 60% têm níveis normais, porém inapropriados, uma vez que na vigência de HAS o correto seria o SRAA responder, por *feedback*, com redução dos níveis de renina. Deste modo, é proposto que cerca de 70-75% dos pacientes hipertensos sejam “renina-dependente” e responderiam bem ao tratamento com drogas inibitórias do SRAA. Os 25-30% restantes teriam a chamada HAS “volume-dependente” e responderiam melhor a um tratamento com diuréticos e/ou bloqueadores dos canais de cálcio<sup>29</sup>.

Há evidências de que o controle da PA é capaz de melhorar o prognóstico de pacientes diabéticos. Como exemplo, no estudo UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), a redução na PA em pacientes com DM reduziu em 37% o surgimento de complicações microvasculares, como retinopatia, neuropatia e nefropatia<sup>78,79</sup>. Além disso, em uma meta-análise recente com mais de 150 mil pacientes, o tratamento da HAS foi associado a um menor número de mortes cardiovasculares e de casos de IAM em pacientes com DM<sup>80</sup>. Apesar do consenso que reduzir a PA em pacientes hipertensos e diabéticos é fundamental, o alvo terapêutico ainda é um tema controverso. Até há pouco tempo, as diretrizes (nacionais e internacionais) sugeriam manter a PA < 130 x 80 mmHg<sup>81,82</sup>. Todavia, estudos recentes, com destaque para o estudo ACCORD (*Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus*), não mostraram redução de desfechos clínicos relevantes (como morte cardiovascular e IAM) quando se comparam grupos de controle intensivo versus tradicional da PA<sup>83</sup>. Desse modo, as principais sociedades internacionais publicaram revisões nas suas diretrizes recomendando que pacientes com DM tenham como alvo uma PA < 140 x 80-90 mmHg<sup>84-86</sup>. Uma revisão da VI Diretriz de Hipertensão Arterial Sistêmica da Sociedade Brasileira de Cardiologia está em andamento.

Todavia, atingir a meta preconizada de PA é uma tarefa árdua: com frequência, pacientes com DM tipo 2 necessitam de duas ou mais drogas para controle da PA<sup>87,88</sup>. As drogas de escolha para o tratamento da PA em diabéticos são aquelas que atuam no SRAA<sup>82</sup>. Os diuréticos foram propostos como medicação de escolha para pacientes que precisassem de combinações de anti-hipertensivos para o controle da PA. Contudo, eles podem acarretar efeitos metabólicos indesejados, como aumento da glicemia e piora do perfil lipídico<sup>89</sup>. Diversos estudos tentaram demonstrar qual combinação de substâncias seria a ideal no controle da PA, com resultados conflitantes<sup>85,90</sup>. No estudo ACCOMPLISH (*The Avoiding*

*Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*), 11.506 pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares foram randomizados para dois grupos de tratamento: benazepril (iECA) com tiazídico ou benazepril com anlodipino<sup>91</sup>. O objetivo primário era uma redução nos eventos combinados de morte por doença cardiovascular, AVC, IAM, hospitalização por angina, revascularização coronariana ou ressuscitação por morte súbita. O estudo foi interrompido antes do planejado pelo comitê de segurança devido à menor incidência destes eventos no grupo que utilizava benazepril e anlodipino (9,6 versus 11,8%), mesmo com valores semelhantes de PA nos grupos em comparação. Deste modo, a combinação de iECA com bloqueadores dos canais de cálcio parece superior a iECA e tiazídico, pelo menos nas populações de maior risco cardiovascular.

Tradicionalmente, as principais diretrizes internacionais sugerem o mesmo nível de recomendação para iECA e BRA, ficando a cargo do médico a escolha entre um ou outro<sup>82,84,85</sup>. Contudo, o mecanismo de ação dessas medicações não é o mesmo. Como descrito anteriormente, apenas os iECA promovem aumento das concentrações de bradicinina e angio-(1-7). Diversos autores sugerem que as propriedades vasodilatadora e antiagregante plaquetária dessas substâncias têm efeitos biológicos relevantes e, portanto, iECA e BRA não poderiam ser considerados equivalentes<sup>22,32,37,92</sup>. Em uma meta-análise recente, Cheng e cols observaram uma redução na mortalidade global e cardiovascular com o uso de iECA em pacientes diabéticos, mas não com o uso de BRA<sup>93</sup>. Wu e cols, em uma meta-análise pelo método “bayesiano”, também sugerem que os iECA tenham resultados superiores aos BRA em pacientes diabéticos<sup>94</sup>. Desse modo, é importante comparar diretamente (“*head-to-head*”) os efeitos dos iECA e BRA na hipertensão arterial sistêmica, em especial na população diabética.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivos gerais**

Comparar os efeitos de um iECA e um BRA sobre a função endotelial e a rigidez arterial em pacientes com hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito tipo 2.

### **2.2 Objetivos específicos**

Em uma população de diabéticos e hipertensos não controlados com anlodipino, comparar os efeitos do benazepril e da losartana e a interação desses inibidores do SRAA com uso de estatina sobre os seguintes parâmetros:

- a) pressão arterial casual.
- b) pressões aórticas e outros parâmetros hemodinâmicos centrais.
- c) função endotelial em artéria de médio calibre.
- d) indicadores de rigidez arterial.
- e) marcador inflamatório inespecífico.



### 3 MÉTODOS

Com o intuito de atingir os objetivos descritos anteriormente, foi desenvolvida uma pesquisa cuja metodologia e os principais resultados foram a base para dois artigos científicos. Ambos foram submetidos a periódicos indexados e estão transcritos a seguir.

#### 3.1 **Artigo 1 - Comparison of benazepril and losartan on endothelial function and vascular stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial**

##### Autores

Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi, Wille Oigman, Ricardo Bedirian, Cesar Romaro Pozzobon, Marcia Cristina Boaventura Ladeira, Mario Fritsch Neves.

Artigo aceito para publicação no *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* (Anexo 3). Classificação Qualis A2 na área Medicina I. Fator de impacto 2,271.

##### Amostra

Pacientes diabéticos e hipertensos com pressão arterial não controlada por anlodipino.

##### Objetivo Primário

Comparar a DMF da artéria braquial, um parâmetro de função endotelial, entre benazepril e losartana.

##### Objetivo Secundário

Comparar proteína C reativa, marcador inflamatório relacionado à aterosclerose, pressão arterial, velocidade da onda de pulso, pressões aórticas e *augmentation index*.

### Principais Resultados e Conclusões

O grupo benazepril apresentou menor concentração sérica de proteína C reativa ao final do estudo.

O grupo benazepril apresentou uma resposta ligeiramente melhor da DMF em relação ao grupo losartana.

Não houve diferença entre os grupos na análise da pressão arterial, da VOP, das pressões aórticas e do Aix.

### **Abstract**

Introduction: The purpose of this study was to compare benazepril and losartan effects on endothelial function and vascular stiffness in patients with diabetes mellitus and hypertension.

Materials and methods: Hypertensive diabetic patients with an office systolic blood pressure (BP)  $\geq 130$  mmHg and/or diastolic BP  $\geq 80$  mmHg were included. Patients were rolled over for amlodipine for six weeks. Then C-reactive protein assays, BP measurement and vascular tests were done and patients randomized to benazepril or losartan. These tests were repeated after 12 weeks.

Results: Fourteen patients were randomized to benazepril and sixteen to losartan. There were no difference in systolic (139 vs 134 mmHg,  $p=0.618$ ) and diastolic (82 vs 80 mmHg,  $p=0.950$ ) BP at the end of the study. C-reactive protein had lower values in benazepril group (0.38 vs 0.42 mg/dl,  $p=0.020$ ). There was a slightly higher FMD response in benazepril group (45% of increase,  $p=0.057$ ) than in losartan group (19% of increase,  $p=0.132$ ). Central systolic BP (129 vs 123 mmHg,  $p=0.934$ ) and cfPWV (8.5 vs 8.5 m/s,  $p=0.280$ ) were the same between groups.

Conclusions: Hypertensive diabetic patients in use of benazepril have a greater reduction in C-reactive protein and a slight improvement in FMD than those taking losartan.

Keywords: hypertension, diabetes mellitus, renin-angiotensin system, vascular stiffness, endothelium

## Introduction

Hypertension and type 2 diabetes mellitus are associated with an increased risk for cardiovascular disease, mainly due to atherosclerotic vascular changes<sup>1-4</sup>. Endothelial dysfunction and increased arterial stiffness are considered markers of subclinical atherosclerosis and are related to worse prognosis<sup>5,6</sup>. Angiotensin II plays a central role in both conditions as it promotes an increased formation of oxygen reactive species, reduced bioavailability of nitric oxide, vascular cell apoptosis, matrix deposition, low density lipoprotein cholesterol oxidation and release of pro-inflammatory cytokines<sup>7-9</sup>.

The angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) and the angiotensin II receptor blockers (ARB) are the most common used drugs that limit the effects of angiotensin II. Albeit most guidelines recommend both classes interchangeably<sup>10,11</sup>, their mechanisms of action are not the same. ACEi, but not ARB, leads to increased levels of bradykinin and angiotensin-(1-7), both with anti-atherogenic and vasodilatory properties<sup>12</sup>. Three recent meta-analysis with hypertensive patients reviewed the effects of ACEi and ARB on endothelial function accessed by flow-mediated vasodilation (FMD)<sup>13-15</sup> and another meta-analysis reviewed the effects on arterial stiffness assessed by pulse wave velocity (PWV) and central pressure waveforms. Although both ACEi and ARB were better than placebo, their results were the same when compared among themselves. However, all these meta-analysis included very few trials with diabetic patients.

The primary objective of this study was to compare the effects of benazepril and losartan, an ACEi and an ARB, respectively, on endothelial function and vascular stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension.

## Materials and methods

### Patient selection

Patients were recruited from our outpatient hypertension clinic. Inclusion criteria were age between 40 and 70 years-old, previous diagnosis of type 2 diabetes mellitus and hypertension, with office systolic blood pressure (BP)  $\geq$  130 mmHg and/or diastolic BP  $\geq$  80 mmHg. We excluded patients with secondary hypertension, resistant hypertension, insulin therapy, stages 4 and 5 of chronic renal disease, previous myocardial infarction, cerebral vascular accident, history of transient ischemic attack, heart failure stages C and D, atrial fibrillation, malignant ventricular arrhythmias, symptomatic peripheral arterial disease, retinopathy with visual loss, nephrotic syndrome and symptomatic neuropathy. All patients accepted the written informed consent and the hospital ethics committee approved the study (No. 01539612.6.0000.5259). The trial was registered in Clinical Trials and its identifier is NCT01603940.

### Study design

The study was randomized, open label, clinical trial with two treatment arms (Figure 1). In visit 1, all patients were rolled over for amlodipine 5 mg q.d. After six weeks (visit 2), BP measurement and tests to evaluate vascular stiffness and endothelial function were conducted. Venous blood was sampled for biochemistry and C-reactive protein assays. Patients with systolic BP  $\geq$  130 mmHg and/or diastolic BP  $\geq$  80 mmHg were randomized to benazepril 10 mg q.d. or losartan 50 mg q.d. Patients were randomized by the method "randomly permuted blocks". The randomization was not stratified and was done by an independent investigator. Patients were evaluated at a four-week interval to adjust BP (visits 3 and 4). Benazepril was titrated to 20 mg q.d. and losartan to 100 mg q.d. for those patients with BP  $\geq$  130 / 80 mmHg. At visit 4, hydrochlorothiazide 25 mg q.d. was added if necessary to control BP. Twelve weeks after randomization (visit 5), vascular tests, laboratory assays and BP measurement were repeated. Hypoglycaemic drugs dosage were rigorously maintained throughout the study. Adherence was checked by tablet counting in each visit. Patients were considered to have good compliance when they had taken more than 80% of expected for the study period.

### Blood pressure measurement

Office BP was obtained using an electronic device (model HEM-705CP, Omron Healthcare Inc., Lake Forest, IL, US) and an appropriate sized cuff. Before measurement, patients were seated for 30 minutes and refrained from smoking and caffeine ingestion. Three readings, one minute apart, were done, and the average of these measurements was defined as the patient BP.

### Assays

Fasting venous blood was collected to measure total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), glucose, glycated haemoglobin (high-performance liquid chromatography), creatinine (enzymatic method) and uric acid. The low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level was calculated by the Friedewald formula. The glomerular filtration rate was estimated (eGFR) by modified MDRD equation:  $eGFR = 186 \times \text{Creatinine}^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203}$  ( $\times 0.742$  if female). C-reactive protein (CRP, nephelometry, BN II, Siemens AG Inc, Munich, Germany) and morning urinary spot albumin and creatinine (nephelometry, Immage, Beckman Coulter Inc, Fullerton, CA, US) were also measured. The lower detection limit for C-reactive protein was 0.02 mg/dL. Values for microalbuminuria were considered normal up to 30 mg/g creatinine.

### Vascular tests

All vascular tests were performed in the morning in the supine position after a minimum of 10 min rest in a quiet, temperature-controlled room. Patients were requested to be fasting and abstain from tea, coffee, alcohol and smoking for 12 h.

Study and other morning medication were to be taken 1-2 hours before measurements. The operator of vascular equipment was blinded to patient treatment.

### Brachial FMD

Imaging studies were performed according to guidelines<sup>16,17</sup>. Endothelial-dependent (flow-mediated) vasodilation was measured using a 10 MHz high-resolution ultrasound (Vivid 3, General Eletrics Healthcare, Milwaukee, WI, US). Vessel diameters were analyzed on frozen longitudinal images over the right brachial artery, 2 to 5 cm above the antecubital fossa. Three measurements were taken for three cardiac cycles at the end of diastole (R wave on the electrocardiogram) and the mean was calculated. Ischemia was induced by inflating the cuff 50 mmHg above the patient's systolic BP for five minutes. The maximal vessel diameter was recorded 30, 60 and 90 seconds after cuff release and the percentage of change over to basal diameter was expressed as FMD.

### Pulse Wave Velocity

Pulse waves were obtained using a Complior SP device (Alam Medical, Paris, France), with transducers placed in the regions of the right carotid artery, right radial artery (crPWV), and right femoral artery (cfPWV)<sup>18</sup>. Two measurements were made and the mean was used for analysis. When the difference was more than 0.5 m/s, a third measurement was made and the median was considered for analysis.

### Determination of the aortic pressure

Pulse waves of the right radial artery were obtained using an applanation tonometer (model SPC-301-Millar Instruments, Houston, TX, US), calibrated

according to the brachial artery pressure. Pulse wave analysis was performed to obtain central aortic pressures and other hemodynamic parameters using the SphygmoCor system (Atcor Medical, Sydney, Australia). The system software calculates the central systolic BP, central pulse pressure (PP), augmentation pressure (AP) and both augmentation index (AIx) and AIx adjusted to heart rate (HR) of 75 beats per minute (AIx@HR75). AIx represents the percentage of central pulse pressure caused by the early return of the reflected wave in the aortic root and it is calculated using a validated mathematical transfer function. Two measurements were made and when differences were more than 10%, a third measurement was made. The mean of the measurements was used for analysis.

### Statistical analysis

Data are presented as median (interquartile range) for numerical variables and frequency distribution for categorical variables unless otherwise specified. Mann-Whitney and Fisher's exact test were used to compare respectively numerical and categorical variables between groups and the Wilcoxon signed-rank test was used to compare variables before and after treatment. We used previous studies of FMD in similar populations to estimate sample size<sup>19</sup>. Assuming an alpha error of 5% and a standard deviation of 3.5%, fourteen patients in each group had 80% power to detect a 4% difference in FMD between groups at the end of the study. We used Statistica 12 (Statsoft Inc., Tulsa, OK, US) for database management and statistical analysis.

## **Results**

### Study cohort



A total of 47 patients were included and 30 were randomized to treatment arms (Figure 1), 14 to benazepril group and 16 to losartan group. The baseline demographics and clinical characteristics are presented in Table 1.

### Clinical and laboratory parameters

Benazepril group presented non significant higher values of systolic ( $p=0.193$ ) and diastolic BP ( $p=0.152$ ) at baseline (Table 2). There were no statistical difference between benazepril and losartan groups both in systolic (139 vs 134 mmHg,  $p=0.618$ ) and diastolic (82 vs 80 mmHg,  $p=0.950$ ) BP at the end of the study. In addition, the number of patients that achieved BP < 130 / 80 mmHg was the same between groups (14.3% vs 12.5%,  $p=0.916$ ). The percentage of patients requiring increased doses of study medication and thiazide association was the same in both groups (57% vs 50% and 17% vs 19%,  $p>0.05$ ). Total cholesterol, TG, HDL-C, LDL-C, eGFR, glucose, glycated haemoglobin, creatinine, uric acid and microalbuminuria were also statistically similar between groups. Although initial values of CRP were similar between the groups (Table 1), CRP had lower values in benazepril group at the end of the study (Figure 2).

### Effect on endothelial function

Baseline brachial artery diameter was similar between groups (4.75 vs 4.50 mm,  $p=0.325$ ). In the benazepril group, there was higher FMD response (45% of increase) after 12 weeks (6.05 to 8.80%,  $p=0.057$ ), although did not reach statistical significance. In the losartan group, FMD response was smaller (19% of increase) after 12 weeks (7.90 to 9.40%,  $p=0.132$ ) (Table 2).

### Effect on pulse wave velocity and aortic pressure

Benazepril group presented non significant higher baseline values of cfPWV ( $p=0.394$ ) and central systolic BP ( $p=0.119$ ). The other baseline variables were very similar between the groups (Table 2). The cfPWV and crPWV were not significantly different in ACEi and ARB groups, before and after treatment (8.5 vs 8.5 m/s  $p=0.280$ , 10.2 vs 9.5 m/s  $p=0.724$ ). Both groups also presented similar central systolic BP (129 vs 123 mmHg,  $p=0.934$ ) and Alx@HR75 (29.5 vs 30.5%  $p=0.632$ ) before and after treatment (Table 2).

### Adverse effects

One (7.1%) patient had cough in benazepril group and two (12.5%) patients had edema in losartan group, but none was discontinued.

## **Discussion**

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a major role in physiopathology of essential hypertension. Both ACEi and ARB inhibit RAAS, although their mechanisms of actions are different raising concerns if they really are interchangeable<sup>20,21</sup>. Important aspects are peculiar to ACEi mechanism of action: there is an increase in bradykinin and in angiotensin-(1-7) concentrations and both substances have vasodilatory and antiproliferative actions<sup>21</sup>. On the other hand, AT1 receptor blockage by ARB causes upregulation of AT2 receptors. Some recent studies, contradicting initial reports, suggest that AT2 receptors might contribute to vascular fibrosis<sup>22</sup>. We designed this trial to compare the effects of benazepril and losartan, an ACEi and an ARB, respectively, on endothelial function and vascular stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. Our findings suggest that hypertensive diabetic patients in use of benazepril have a greater reduction in C-reactive protein and a slight improvement in flow-mediated

vasodilation than those taking losartan. Moreover, these effects occurred despite similar BP reduction.

CRP is an important inflammatory biomarker in atherosclerosis and is related to leukocyte adhesion molecules, tissue factors and monocyte recruitment to arterial wall<sup>21</sup>. Moreover, it has prognostic significance and higher levels are related to worse cardiovascular outcomes<sup>23</sup>. Rosei et al compared candesartan and enalapril in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus<sup>24</sup>. The authors have not found statistical difference in CRP concentration between ACEi and ARB. Likewise, Schram et al have not observed differences comparing candesartan and lisinopril<sup>25</sup>. However, in their results, CRP concentration increased in candesartan group and decreased in patients using lisinopril, albeit this difference was not statistically significant. Koulouris et al have observed that both ramipril and telmisartan led to a reduction in CRP but there was no difference among these drugs<sup>26</sup>. To our knowledge, the present study was the first one to show greater reduction of CRP with ACEi when compared to ARB. We suppose that this finding may be related to our sample's higher baseline CRP values (0.48 and 0.31 mg/dl) than in other studies (from 0.13 to 0.30 mg/dl)<sup>24-26</sup>. During clinical consultation, we tried to exclude other potential causes of an elevated CRP, such as infections and rheumatic diseases. In addition, we looked for salicylic acid and statin use, which were the same between groups. This elevated baseline CRP in both groups may have facilitated to show even small differences in ACEi and ARB effects.

Impaired endothelium-dependent vasodilation is a predictor of cardiovascular events according to studies in population-based adults<sup>27,28</sup> and is related to atherosclerosis risk factors, such as hypertension and diabetes mellitus<sup>29</sup>. Three recent meta-analysis with hypertensive patients have shown that both ACEi and ARB improved FMD when compared to placebo or no treatment but there was no difference among them<sup>13-15</sup>. Eight trials compared ACEi to ARB and only one showed higher FMD response with ACEi<sup>14,30</sup>. There were no head-to-head comparison of ACEi and ARB in diabetic patients. Flammer et al have observed that losartan was better than atenolol in improving FMD in hypertensive diabetic patients<sup>19</sup>. Yilmaz et al have reported that valsartan and valsartan plus amlodipine obtained higher FMD than amlodipine monotherapy in a similar population<sup>31</sup>. Three trials of ACEi versus placebo or no treatment have failed to show significant FMD improvement in mixed populations that included diabetic patients<sup>32-34</sup>. To date, there was no randomized

trial concerning the effects of ACEi on FMD exclusively in patients with type 2 diabetes mellitus. Our results suggest that there might be an improvement in brachial FMD with benazepril, an effect not observed in the losartan group.

Arterial stiffness is recognized as a predictor of increased cardiovascular risk and PWV is considered the gold standard procedure to measure it. A meta-analysis with more than 15,877 patients in 17 longitudinal studies showed that an increase in PWV by 1 m/s corresponds to an increase of 15% in cardiovascular mortality<sup>35</sup>. Shahin et al have carried out a meta-analysis to study ACEi effects on PWV and concluded that these drugs reduced PWV by 1.69 m/s when compared to placebo<sup>36</sup>. Most studies are able to demonstrate that ARB reduce PWV when compared to placebo<sup>37-39</sup>. Moreover, the effects of ACEi and ARB on arterial stiffness seem to be independent of BP reduction<sup>40</sup>. However, only four trials compared ACEi to ARB and have not found any difference in PWV among these two drugs<sup>37-39,41</sup>. Furthermore, none of these studies included diabetic patients. Our study was the first one to compare ACEi and ARB on PWV in diabetic patients and showed no difference in this parameter.

Central pressure waveform methods analyze the interaction between arterial wall properties and the left ventricle. Some authors propose them as prognostic indexes of cardiovascular risk<sup>42,43</sup>. As with PWV, Shahin et al have observed that ACEi reduced Alx when compared with other antihypertensive drugs<sup>36</sup>. There are also reports of Alx and central BP reduction with various ARB<sup>39,44,45</sup>. Only one trial compared ACEi to ARB and these drugs had the same effect on Alx<sup>39</sup> although have not included diabetic patients. In our study, central systolic BP, central pulse pressure, AP and Alx were also similar in both groups.

This trial had some important limitations. First, despite randomization, ACEi group had lower baseline FMD. We do not know if this influenced a better FMD response in this group. Second, despite statistical power calculation, our sample size is small and these findings should be confirmed in trials including more patients; small differences in PWV and central pressure waveform analysis could be missed. Regarding PWV, 12 weeks could also be a short time to observe antihypertensive drugs' effect on arterial stiffness.

## **Conclusions**

In summary, benazepril led to lower C-reactive protein and a slightly higher flow-mediated vasodilation response when compared to losartan in hypertensive diabetic patients with blood pressure not controlled by amlodipine. Most hypertension guidelines recommend ACEi or ARB as first-line therapy in diabetic patients with high BP. However, their mechanism of action differs and this may have laboratorial and clinical consequences. Future clinical trials with head-to-head comparison and larger samples are necessary to elucidate if the difference between ACEi and ARB have prognostic relevance.

## **Acknowledgement**

None.

## **Conflicts of interest**

The author(s) declare(s) that there is no conflict of interest.

## **Funding**

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## **References**

1. Pieske B, Wachter R. Impact of diabetes and hypertension on the heart. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23: 340–9.
2. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboratio. *Eur Heart J* 2013; 34: 3035–87.
3. Gordon-Dseagu VLZ, Shelton N, Mindell J. Diabetes mellitus and mortality from all-causes, cancer, cardiovascular and respiratory disease: Evidence from the Health Survey for England and Scottish Health Survey cohorts. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 791–7.
4. Romon I, Rey G, Mandereau-Bruno L, et al. The excess mortality related to cardiovascular diseases and cancer among adults pharmacologically treated for diabetes--the 2001-2006 ENTRED cohort. *Diabet Med* 2014; 31: 946–53.
5. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010; 26: 631–40.
6. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318–1327.
7. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 830–4.
8. Matsuura E, Hughes GR V, Khamashta MA. Oxidation of LDL and its clinical implication. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 558–66.
9. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369: 1208–19.
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219.
11. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507–20.

12. Ferrario CM. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): an evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension* 2006; 47: 515–521.
13. Miyamoto M, Kotani K. The effect of antihypertensive drugs on endothelial function as assessed by flow-mediated vasodilation in hypertensive patients. *Int J Vasc Med* 2012; 2012: article ID 453264.
14. Li S, Wu Y, Yu G, et al. Angiotensin II receptor blockers improve peripheral endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014; 9: e90217.
15. Shahin Y, Khan JA, Samuel N, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on endothelial dysfunction: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 2011; 216: 7–16.
16. Charakida M, Masi S, Luscher TF, et al. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *Eur Hear J* 2010; 31: 2854–2861.
17. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257–265.
18. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Hear J* 2006; 27: 2588–2605.
19. Flammer AJ, Hermann F, Wiesli P, et al. Effect of losartan, compared with atenolol, on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 785–791.
20. Robles NR, Cerezo I, Hernandez-Gallego R. Renin-angiotensin system blocking drugs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19: 14–33.
21. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 121–128.
22. Lévy BI. Can angiotensin II type 2 receptors have deleterious effects in cardiovascular disease? Implications for therapeutic blockade of the renin-angiotensin system. *Circulation* 2004; 109: 8–13.
23. Ridker PM. High-Sensitivity C-Reactive Protein: Potential Adjunct for Global Risk Assessment in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-1818.

24. Rosei EA, Rizzoni D, Muiesan ML, et al. Effects of candesartan cilexetil and enalapril on inflammatory markers of atherosclerosis in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Hypertens* 2005; 23: 435–44.
25. Schram MT, van Ittersum FJ, Spoelstra-de Man A, et al. Aggressive antihypertensive therapy based on hydrochlorothiazide, candesartan or lisinopril as initial choice in hypertensive type II diabetic individuals: effects on albumin excretion, endothelial function and inflammation in a double-blind, randomized clinical trial. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 429–37.
26. Koulouris S, Symeonides P, Triantafyllou K, et al. Comparison of the effects of ramipril versus telmisartan in reducing serum levels of high-sensitivity C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1386–8.
27. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, et al. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007; 115: 2390–2397.
28. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010; 26: 631–640.
29. Bruno RM, Penno G, Daniele G, et al. Type 2 diabetes mellitus worsens arterial stiffness in hypertensive patients through endothelial dysfunction. *Diabetologia* 2012; 55: 1847–55.
30. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003; 41: 1281–6.
31. Yilmaz MI, Carrero JJ, Martín-Ventura JL, et al. Combined therapy with renin-angiotensin system and calcium channel blockers in type 2 diabetic hypertensive patients with proteinuria: effects on soluble TWEAK, PTX3, and flow-mediated dilation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1174–81.
32. Mullen MJ, Clarkson P, Donald AE, et al. Effect of enalapril on endothelial function in young insulin-dependent diabetic patients: a randomized, double-blind study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1330–5.
33. Trevelyan J, Needham EWA, Morris A, et al. Comparison of the effect of enalapril and losartan in conjunction with surgical coronary revascularisation versus revascularisation alone on systemic endothelial function. *Heart* 2005; 91: 1053–7.



34. Bots ML, Remme WJ, Lüscher TF, et al. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 269–79.
35. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318–27.
36. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 2012; 221: 18–33.
37. Ali K, Rajkumar C, Fantin F, et al. Irbesartan improves arterial compliance more than lisinopril. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 587–92.
38. Rehman A, Ismail SB, Naing L, et al. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonism and converting enzyme inhibition. A comparative study among malay hypertensive subjects with a known genetic profile. *Am J Hypertens* 2007; 20: 184–9.
39. Mahmud A, Feely J. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition. *Am J Hypertens* 2002; 15: 321–5.
40. Topouchian J, El Feghali R, Pannier B, et al. Arterial stiffness and pharmacological interventions--the TRanscend arterial stiffNess Substudy (TRANS study). *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 381–7.
41. Rajzer M, Klocek M, Kawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 439–44.
42. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121: 505–11.
43. Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA* 2012; 308: 875–81.
44. Asmar R. Effect of telmisartan on arterial distensibility and central blood pressure in patients with mild to moderate hypertension and Type 2 diabetes mellitus. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001; 2: S8–11.
45. Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008; 51: 1617–1623.

**Table 1.** Baseline demographics and clinical characteristics

	Benazepril	Losartan	p value
Age (years)	57 (52-62)	57 (53-63)	0.868
Men, n (%)	5 (35.7)	6 (37.5)	0.910
Current smokers, n (%)	1 (7.1)	1 (6.3)	0.991
Dyslipidemia, n (%)	7 (50.0)	6 (37.5)	0.490
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.5 (26.4-34.4)	30.3 (27.4-33.2)	0.884
Glucose (mg/dl)	116 (98-133)	111 (97-177)	0.759
HgbA1c (%)	6.3 (6.1-7.2)	7.0 (5.8-7.7)	0.640
Creatinine (mg/dl)	0.65 (0.50-0.80)	0.79 (0.57-0.95)	0.188
eGFR (ml/min)	106 (79-136)	81 (58-123)	0.114
Potassium (mEq/L)	4.5 (4.1-4.6)	4.5 (4.2-4.8)	0.542
Uric acid (mg/dl)	3.6 (2.4-6.0)	6.1 (2.6-7.4)	0.210
Triglycerides (mg/dl)	108 (91-179)	130 (96-161)	0.871
Total cholesterol (mg/dl)	189 (166-221)	193 (169-216)	0.934
LDL-cholesterol (mg/dl)	108 (90-145)	118 (88-129)	0.950
HDL-cholesterol (mg/dl)	53 (42-59)	51 (45-59)	0.965
CRP (mg/dl)	0.48 (0.13-1.05)	0.31 (0.17-0.50)	0.264
UACR (mg/g)	15 (7-24)	12 (9-18)	0.974
Salicylic acid, n (%)	5 (35.7)	5 (31.3)	0.550
Statin, n (%)	7 (50.0)	6 (37.5)	0.490
Metformin, n (%)	12 (85.7)	15 (93.8)	0.440
Sulfonylurea, n (%)	4 (28.6)	6 (36.7)	0.450

Legendas - Values are median (interquartile range) unless otherwise specified. BMI, body mass index; HgbA1c, glycosylated haemoglobin; eGFR, estimated glomerular filtration rate by MDRD equation; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; CRP, C-reactive protein; UACR, urinary albumin-to-creatinine ratio.

Fonte: o autor, 2015

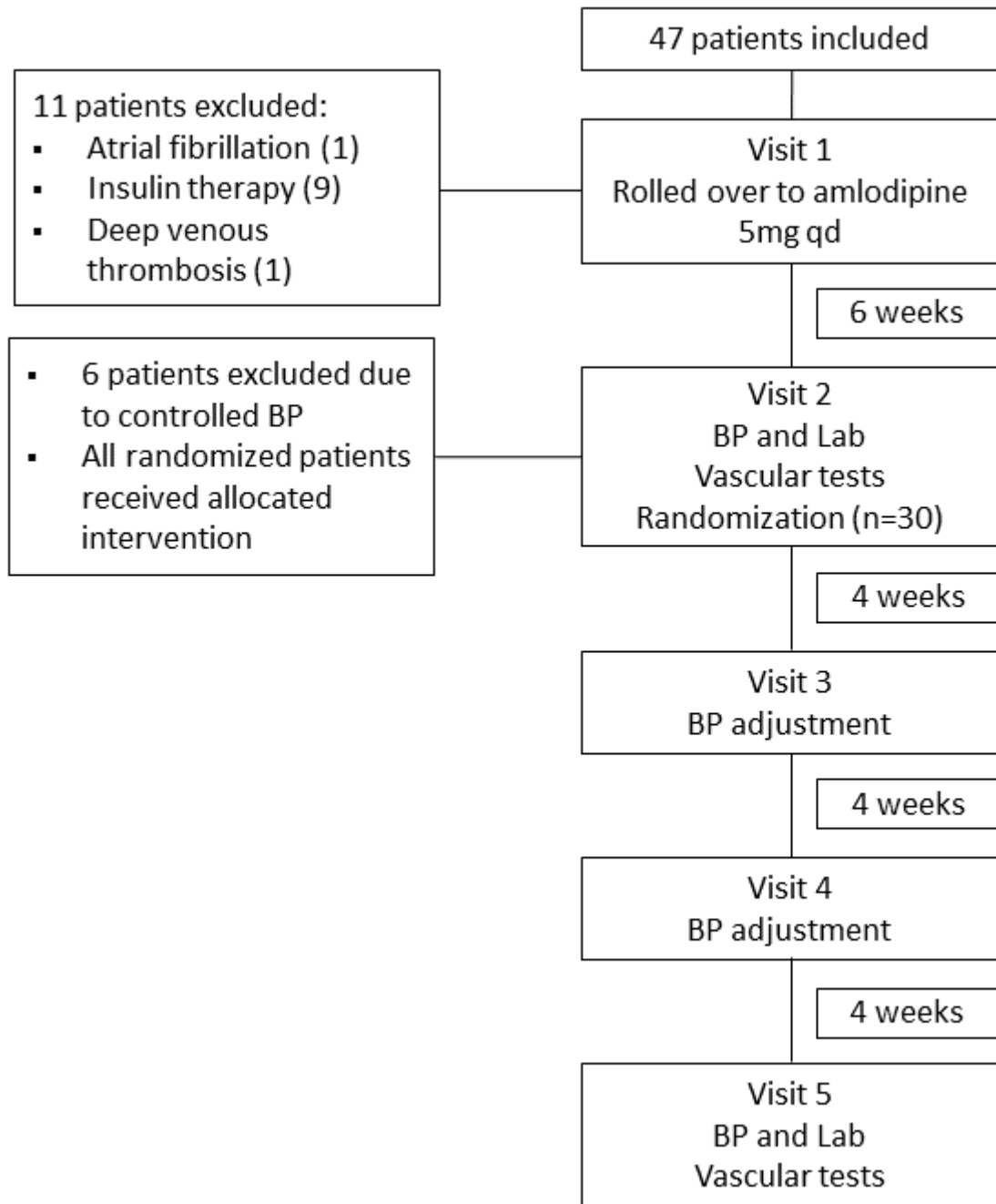
**Table 2.** Effects of benazepril and losartan on blood pressure and vascular tests.

	Benazepril		Losartan		p 1	p 2	p 3
	Before	After	Before	After			
Systolic BP (mmHg)	147 (128-158)	139 (130-154)	143 (131-153)	134 (127-143)	0.703	0.100	0.618
Diastolic BP (mmHg)	89 (77-92)	82 (74-89)	81 (78-89)	80 (69-84)	0.273	0.076	0.950
Office PP (mmHg)	58 (50-67)	56 (51-64)	62 (49-68)	56 (46-68)	0.867	0.269	0.519
FMD (%)	6.1 (4.5-7.1)	8.8 (6.9-11.0)	7.9 (5.4-9.8)	9.4 (7.7-13.5)	0.057	0.132	0.616
cfPWV (m/s)	8.2 (7.8-9.4)	8.5 (7.8-9.4)	7.9 (7.5-9.8)	8.5 (7.0-9.7)	0.216	0.910	0.280
crPWV (m/s)	10.0 (9.0-11.0)	10.2 (9.6-11.7)	9.7 (8.8-10.9)	9.5 (8.7-10.0)	0.917	0.382	0.724
Central SBP (mmHg)	140 (124-144)	129 (121-145)	129 (118-140)	123 (117-130)	0.382	0.309	0.934
Central PP (mmHg)	47 (43-55)	44 (37-51)	48 (42-57)	48 (40-56)	0.205	0.900	0.235
AP (mmHg)	14 (12-21)	18 (10-22)	15 (8-21)	14 (7-20)	0.416	0.340	0.288
Alx (%)	31 (27-32)	35 (26-41)	30 (20-38)	28 (21-37)	0.402	0.553	0.359
Alx@HR75 (%)	28 (23-33)	30 (27-36)	29 (21-36)	31 (18-37)	0.718	0.677	0.632

Legendas - Values are median (interquartile range) unless otherwise specified. p 1: comparison of benazepril group before and after treatment; p 2: comparison of losartan group before and after treatment; p 3: comparison between benazepril and losartan group at the end of the study. BP, blood pressure; PP, pulse pressure; FMD, flow-mediated vasodilation; cfPWV, carotid-femoral pulse wave velocity; crPWV, carotid-radial pulse wave velocity; SBP, systolic blood pressure; AP, augmentation pressure; Alx, augmentation index; Alx@HR75, augmentation index adjusted for heart rate of 75 beats per minute.

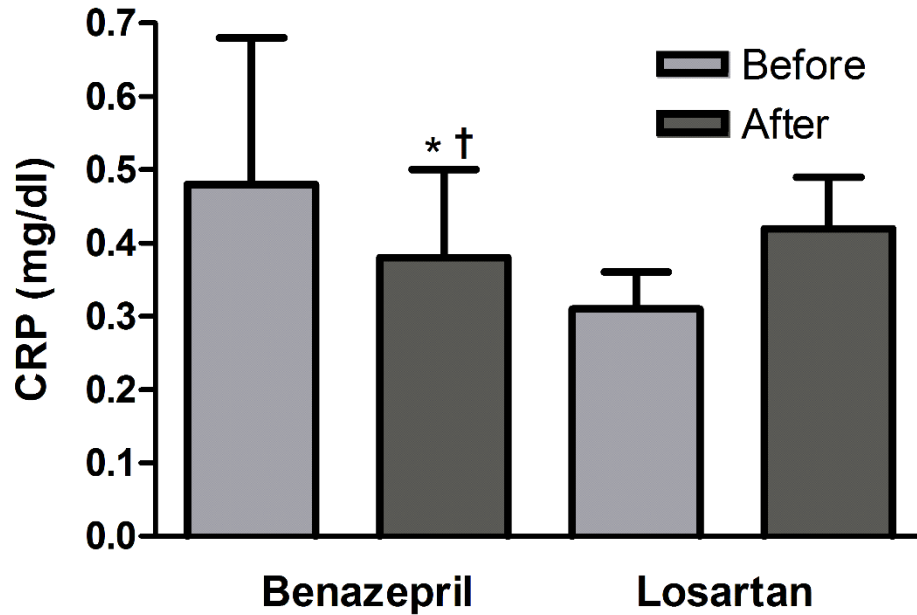
Fonte: o autor, 2015.

**Figure 1.** Flowchart of participants throughout the study. BP, blood pressure.



Fonte: o autor, 2015.

**Figure 2.** C-reactive protein concentration before and after 12-week treatment with benazepril and losartan. Data are presented as median  $\pm$  standard error. CRP, C-reactive protein. \*p = 0.058 vs benazepril group before treatment; †p = 0.020 vs losartan group after treatment.



Fonte: o autor, 2015.

### **3.2 Artigo 2 - Bloqueio do sistema renina-angiotensina associado a estatina melhora a função endotelial em diabéticos**

#### Autores

Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi, Wille Oigman, Ricardo Bedirian, Cesar Romaro Pozzobon, Marcia Cristina Boaventura Ladeira, Mario Fritsch Neves.

Artigo submetido para publicação no Arquivos Brasileiros de Cardiologia (Anexo 4).  
Classificação Qualis B3. Fator de impacto 1,1.

#### Amostra

Pacientes diabéticos e hipertensos com pressão arterial não controlada por anlodipino.

#### Objetivo Primário

Comparar a DMF da artéria braquial, um parâmetro de função endotelial, entre usuários (grupo CE) ou não (grupo SE) de estatina, através de uma análise *post-hoc*.

#### Objetivo Secundário

Comparar pressão arterial, velocidade da onda de pulso, pressões aórticas e *augmentation index*.

#### Principais Resultados e Conclusões

O grupo CE apresentou maior redução da PA, tanto na medida casual de consultório como pela MAPA, em comparação com o grupo SE.

O grupo CE apresentou uma resposta melhor da DMF em relação ao grupo SE.

O grupo CE apresentou maior redução das pressões aórticas em comparação com o grupo SE.

Não houve diferença entre os grupos na análise da VOP e do Aix.

## Resumo

**Fundamentos:** estudos sugerem que as estatinas possuem efeitos pleotrópicos, como melhora da função endotelial, da rigidez vascular e redução da pressão arterial.

**Objetivo:** analisar se o uso prévio de estatina influenciou o efeito sobre a pressão arterial, a função endotelial e a rigidez vascular de drogas inibidoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

**Métodos:** pacientes hipertensos e diabéticos com pressão arterial de consultório sistólica  $\geq 130$  mmHg e/ou diastólica  $\geq 80$  mmHg tiveram suas medicações anti-hipertensivas substituídas por anlodipino durante 6 semanas. Em seguida, foram randomizados para associação de benazepril ou losartana por mais 12 semanas. Pressão arterial (através da monitorização ambulatorial da pressão arterial), função endotelial (dilatação mediada por fluxo da artéria braquial) e rigidez vascular (velocidade da onda de pulso) foram avaliados antes e após o tratamento combinado. Uma análise *post-hoc* foi realizada para comparar pacientes que vinham (grupo CE) ou não (grupo SE) em uso de estatina.

**Resultados:** o grupo CE apresentou maior redução na pressão arterial sistólica nas 24 horas (134 para 122 mmHg,  $p=0,007$ ) e na dilatação mediada por fluxo da artéria braquial (6,5 para 10,9%,  $p=0,003$ ) quando comparado com o grupo SE (137 para 128 mmHg,  $p=0,362$ , e 7,5 para 8,3%,  $p=0,820$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa na velocidade de onda de pulso (grupo CE 9,95 para 9,90 m/s,  $p=0,650$  e grupo SE 10,65 para 11,05 m/s,  $p=0,586$ ).

**Conclusão:** o uso combinado de estatinas, anlodipino e inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona melhora a resposta anti-hipertensiva e a função endotelial em pacientes hipertensos e diabéticos.

## Abstract

**Introduction:** studies suggest that statins have pleotropic effects such as amelioration of endothelial dysfunction and blood pressure and vascular stiffness reduction.

**Objective:** evaluate if statin usage influences renin-angiotensin-aldosterone inhibitors' effects on blood pressure, endothelial function and vascular stiffness.

**Methods:** hypertensive diabetic patients with an office systolic blood pressure  $\geq 130$  mmHg and/or diastolic BP  $\geq 80$  mmHg were included. Patients were rolled over for amlodipine for six weeks. Patients were randomized to benazepril or losartan for a twelve-week treatment period. Amlodipine was maintained in all patients. Blood pressure (by ambulatory blood pressure monitoring), endothelial function (brachial artery flow-mediated vasodilation) and vascular stiffness (pulse wave velocity) were evaluated before and after randomized treatment. A post-hoc analysis was done to compare patients in concurrent statin use (CE group) or not (SE group).

**Results:** 24-hour blood pressure reduction was higher in CE group (134 to 122 mmHg,  $p=0.007$ ) than in SE group (137 to 128 mmHg,  $p=0.362$ ). Flow-mediated vasodilation response was higher in CE group (6.5 to 10.9%,  $p=0.003$ ) than in SE group (7.5 to 8.3%,  $p=0.820$ ). Pulse wave velocity response was similar between groups (CE group, from 9.95 to 9.90 m/s,  $p=0.650$ , and SE group, from 10.65 to 11.05 m/s,  $p=0.586$ ).

**Conclusion:** combined use of statins, amlodipine and inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system promotes higher blood pressure reduction and ameliorates endothelial function in hypertensive diabetic patients.



## Introdução

As estatinas são as principais drogas redutoras do LDL colesterol. Pesquisas mostram que estes fármacos possuem outros efeitos relevantes, chamados de pleiotrópicos, como, por exemplo, melhora na resposta vasodilatadora do endotélio, aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico e redução dos níveis de endotelina<sup>1,2</sup>. Acredita-se que estes efeitos estejam relacionados com seu benefício em populações de alto risco cardiovascular, na qual seu uso está associado com redução no risco de eventos cardiovasculares<sup>3,4</sup>.

Um dos efeitos pleiotrópicos das estatinas seria a redução da pressão arterial (PA). Uma meta-análise recente, com mais de 20 mil pacientes, observou uma redução de 2,6 mmHg na PA sistólica com o uso de estatinas<sup>5</sup>. Além disso, esse efeito foi maior em pacientes sob tratamento medicamentoso para hipertensão arterial sistêmica (HAS), sugerindo um potencial mecanismo de sinergia entre as drogas anti-hipertensivas e as estatinas.

O objetivo deste estudo foi analisar se o uso de estatina influenciou o efeito sobre a pressão arterial, a função endotelial e a rigidez vascular de drogas inibidoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) em uma população de pacientes com HAS e diabetes melito tipo 2 (DM2).

## Métodos

### Seleção dos Pacientes

Foram selecionados para o projeto pacientes com HAS e DM2 em acompanhamento ambulatorial no serviço de clínica médica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Os critérios de inclusão foram: diagnóstico prévio de HAS e DM2, idade entre 40 e 70 anos e pressão arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg e/ou diastólica  $\geq 80$  mmHg. Os critérios de exclusão foram: hipertensão resistente, uso de insulina, doença renal crônica estágios 4 e 5, história prévia de infarto do

miocárdio e/ou acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca estágios C e D, fibrilação atrial, doença arterial periférica sintomática, retinopatia com redução da acuidade visual, síndrome nefrótica e neuropatia sintomática pelo DM2. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ) sob o número 01539612.6.0000.5259 e todos os participantes leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi registrado no Clinical Trials sob o número NCT01603940.

### Desenho do Estudo

O estudo foi um ensaio clínico randomizado, aberto, com dois grupos de tratamento ativo sem uso de placebo. Na visita 1, os pacientes foram submetidos a avaliação clínica e suas medicações anti-hipertensivas foram substituídas por anlodipino 5 mg/dia. Após 6 semanas, foi realizada a visita 2, com avaliação clínica e laboratorial, monitorização ambulatorial da PA e realização de exames para avaliar a função endotelial e a rigidez vascular. Nessa visita os pacientes foram randomizados para benazepril 10 mg/dia ou losartana 50 mg/dia; o anlodipino foi mantido. Duas reavaliações (visitas 3 e 4) foram feitas com 4 semanas de intervalo para ajuste da PA, tendo como meta valores < 130 x 80 mmHg. As medicações anti-hipertensivas do estudo poderiam ter a dose dobrada (20 mg benazepril e 100 mg losartana), bem como foi permitido associar hidroclorotiazida 25 mg/dia nas visitas 3 e 4. A dose de anlodipino foi mantida em 5 mg/dia. Ao final de 12 semanas de tratamento com os inibidores do SRAA, foi realizada a visita final (visita 5) e repetidas as avaliações da visita 2. A dose da medicação para o DM2 foi mantida constante.

### Uso de Estatina

Na visita 1 os pacientes foram classificados como usuários ou não de estatina, respectivamente, grupo com estatina (CE) e sem estatina (SE). Durante todo o período de estudo, no total de 18 semanas, a estatina foi mantida em quem já

usava e não permitido início para aqueles que estavam sem a medicação. A estatina utilizada foi a sinvastatina na dose de 20 mg/dia. Todos os pacientes do grupo CE faziam uso da medicação por indicação do médico assistente há mais de 12 semanas.

### Condições para a realização dos exames complementares

Todos os exames foram feitos no período da manhã, com o paciente em jejum (12 horas), sendo orientados a não fumar, nem ingerir cafeína, e tampouco praticar atividade física nas 24 horas que precedessem os exames. As salas eram climatizadas, com temperatura em torno de  $23 \pm 2$  graus Celsius e umidade relativa do ar entre 50 e 70%. Os pacientes foram orientados a fazer uso das medicações anti-hipertensivas 1 a 2 horas antes da avaliação.

### Medida da Pressão Arterial

Para a medida da PA em consultório, os pacientes ficaram previamente em repouso, sentados, por 10 minutos. Foi utilizado um aparelho semiautomático, modelo HEM-705CP (Omron Healthcare Inc, IL, Estados Unidos), calibrado e com manguito ajustado para a circunferência do braço. Foram obtidas três medidas em cada um dos membros superiores e calculadas suas respectivas médias. A média de maior valor foi utilizada para análise dos dados.

### Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA)

A MAPA foi realizada com o aparelho SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc, WA, Estados Unidos), programado para iniciar o exame entre 8 e 9 horas da manhã e com duração mínima de 24 horas. A PA foi medida a cada 20 minutos das 6 às 23

horas e a cada 30 minutos das 23 às 6 horas. O exame foi considerado satisfatório quando houve, no mínimo, 70% das leituras válidas e um mínimo de 16 leituras na vigília e 8 no sono e nenhum período superior a duas horas sem medidas. O período do sono foi aquele relatado pelo paciente no diário de atividades. O descenso noturno da PA foi calculado como  $[(\text{média da PA na vigília} - \text{média da PA no sono}) / \text{média da PA na vigília}] \times 100$ .

### Exames laboratoriais

Uma amostra de sangue venoso foi coletada após jejum de 12 horas para exames bioquímicos. Quando o valor dos triglicerídeos foi  $< 400$  mg/dl, a fração LDL-colesterol foi calculada a partir da fórmula de Friedewald. A taxa de filtração glomerular (TFGe) foi estimada pela fórmula MDRD:  $\text{TFGe} = 186 * \text{Creatinina}^{-1,154} * \text{Idade}^{-0,203} (* 0,742 \text{ se sexo feminino})$ . Para dosagem da proteína C reativa o método utilizado foi o de nefelometria (Siemens AG Inc, Munique, Alemanha). Para determinação da microalbuminúria foi utilizada a relação albuminúria/creatinúria obtida em amostra urinária coletada na primeira urina da manhã.

### Exames Vasculares

#### Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial (DMF)

O exame foi realizado segundo as últimas diretrizes sobre o método<sup>6</sup>. O examinador estava “cego” em relação ao tratamento do paciente. Foi utilizado um aparelho de ultrassom Vivid 3 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, Estados Unidos) com transdutor linear de alta resolução de 10 MHz. O paciente foi colocado em decúbito dorsal, com o membro superior direito abduzido. Depois de localizada a artéria braquial, o transdutor foi colocado na face anteromedial do membro superior direito, perpendicularmente ao eixo do braço, 2 a 5 cm acima da prega antecubital, na

topografia da artéria braquial. As medidas foram realizadas no fim da diástole (onda R no eletrocardiograma). A isquemia foi induzida pela insuflação do manguito 50 mmHg acima da PA sistólica durante 5 minutos. O maior diâmetro do vaso foi registrado 30, 60 e 90 segundos após a desinsuflação. A DMF foi calculada como a variação no maior diâmetro do vaso em relação ao seu valor basal.

#### Velocidade da Onda de Pulso (VOP)

Ondas de pulso foram obtidas com o aparelho Complior SP (Alam Medical, Paris, França). Os transdutores foram posicionados sobre a artéria carótida direita, radial direita (crVOP) e femoral direita (cfVOP)<sup>7</sup>. As medidas das distâncias entre os pulsos foram obtidas diretamente com o auxílio de uma fita métrica. A distância carótida-femoral foi multiplicada por 0,8 e esse valor foi utilizado para o cálculo pelo aparelho. Duas medidas da VOP foram realizadas e quando a diferença entre elas foi maior que 0,5 m/s, uma terceira medida foi feita. A médias dessas medidas foi utilizada para análise.

#### Determinação das Pressões Aórticas

Ondas de pulso da artéria radial direita foram obtidas por meio de um tonômetro (SPC-301 - Millar Instruments, Texas, Estados Unidos), calibrado de acordo com a pressão na artéria braquial. A análise dessa onda arterial por tonometria de aplanção foi realizada para derivar pressões aórticas centrais e outros parâmetros hemodinâmicos utilizando o sistema SphygmoCor (Atcor Medical, Sidney, Austrália)<sup>8</sup>. Esse software calculou a PA sistólica central, a pressão de pulso (PP) central, a pressão de incremento (augmentation pressure, AP) e o índice de incremento (augmentation index, AIx). Duas medidas foram realizadas e quando a diferença entre elas foi maior que 10%, uma terceira medida foi feita. A médias dessas medidas foi utilizada para análise.

## Análise Estatística

Os dados estão apresentados como mediana (intervalo interquartilico) para variáveis numéricas e distribuição de frequências e proporções para variáveis categóricas. O teste de Mann-Whitney e o teste exato de Fisher forem utilizados para comparar variáveis numéricas e categóricas, respectivamente. O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparação pareada das variáveis. O cálculo do tamanho da amostra utilizou a diferença esperada na DMF entre os grupos benazepril e losartana<sup>9</sup>. Com base em um erro tipo I máximo de 0,05 e um desvio-padrão de 3,5%, 14 pacientes em cada grupo teriam 80% de poder para encontrar uma diferença  $\geq 4\%$  na DMF entre os grupos ao final do estudo. A análise estatística foi realizada com o software Statistica 12 (Statsoft Inc, Tulsa, OK, Estados Unidos).

## **Resultados**

De acordo com os critérios de inclusão, 47 pacientes foram selecionados e 30 randomizados para um dos grupos de tratamento (Figura 1). Na visita 1 havia 13 pacientes no grupo CE e 17 pacientes no grupo SE. As características basais demográficas, clínicas e laboratoriais desses pacientes encontram-se na Tabela 1. Após o tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) ou com bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), os parâmetros laboratoriais não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos (dados não mostrados).

## Pressão arterial

O grupo CE apresentou uma redução significativa na PA diastólica de consultório (8,0 mmHg ou 9% de redução) e uma redução na PA sistólica (11,6

mmHg ou 8% de redução), embora sem significância estatística (Figura 2). Na análise da MAPA, o grupo CE apresentou maior redução na PA sistólica na média das 24 horas (11,5 mmHg ou 9% de redução) (Tabela 2). Efeito similar foi observado com a PA diastólica (4,0 mmHg ou 5% de redução) e a PP (7,0 mmHg ou 13% de redução) na média das 24 horas (Tabela 2).

O percentual de pacientes em uso de iECA (54 vs 41%) ou BRA (46 vs 59%) foi semelhante nos grupos CE e SE, assim como a proporção de pacientes que necessitou de ajuste na dose destas medicações (61% vs 47%,  $p=0,430$ ) e/ou associação de hidroclorotiazida (15% vs 17%,  $p=0,865$ ) para o controle da PA.

### Função endotelial e rigidez vascular

O grupo CE apresentou maior resposta na DMF e maior redução na PA sistólica aórtica em relação ao grupo SE (Figura 3). Não houve diferença estatisticamente significativa na resposta do Alx, da cfVOP e da crVOP (Tabela 3).

## **Discussão**

As Diretrizes mais recentes recomendam que pacientes com DM2 façam uso de drogas inibidoras do SRAA (iECA ou BRA) e de estatinas<sup>10-13</sup>. O presente estudo mostrou que, em pacientes hipertensos e diabéticos, a associação de iECA ou BRA com anlodipino aumenta o efeito anti-hipertensivo e melhora a função endotelial naqueles em uso prévio de estatina.

Os prováveis mecanismos anti-hipertensivos das estatinas seriam aumento na biodisponibilidade do óxido nítrico, com maior resposta vasodilatadora endotélio-dependente, e redução na concentração de endotelina-1 e na formação de radicais livres<sup>1,2,14</sup>. Além disso, especula-se um sinergismo entre as estatinas e as drogas inibidoras do SRAA através da diminuição da expressão dos receptores tipo 1 de angiotensina e do bloqueio de vias intracelulares de ação da angiotensina-II, ambos causados pela estatina<sup>15</sup>.

Em uma meta-análise recente, Briasoulis e cols observaram redução média de 2,6 mmHg na PA sistólica em pacientes em uso de estatinas, mesmo naqueles sem diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica<sup>5</sup>. Em pacientes hipertensos, esse efeito poderia chegar a 5,8 mmHg de redução na PA sistólica<sup>5</sup>. Já em diabéticos, o estudo estima uma redução de 6,5 mmHg na PA sistólica e de 4,0 mmHg na diastólica<sup>5</sup>. Um outra meta-análise, por Strazzullo e cols, também analisou o efeito anti-hipertensivo das estatinas e observou uma redução média de 4,0 mmHg na PA sistólica e 1,2 mmHg na diastólica<sup>16</sup>. Strazzullo e cols observaram no subgrupo de diabéticos uma redução de 3,7 mmHg na PA sistólica e de 0,8 mmHg na diastólica<sup>16</sup>. Em nenhuma dessas pesquisas foi investigada a associação de estatinas com iECA ou BRA.

Spósito e cols estudaram a interação entre iECA e estatinas e observaram que o grupo com combinação apresentou maior redução na PA em relação ao grupo apenas com iECA (21 vs 14 mmHg,  $p < 0,05$ )<sup>17</sup>. Contudo, Mancina e cols não observaram redução na PA com a associação de pravastatina e fosinopril<sup>18</sup>. Koh e cols estudaram losartana e ramipril combinados com sinvastatina e não observaram maior redução da PA com a associação<sup>19,20</sup>. No presente estudo, a associação de benazepril ou losartana em pacientes já sob uso de sinvastatina e anlodipino promoveu maior redução na PA sistólica e diastólica, tanto na medida casual de consultório como durante as 24 horas.

Zhang e cols publicaram recentemente uma meta-análise sobre os efeitos das estatinas na DMF da artéria braquial em pacientes com DM<sup>21</sup>. O resultado final mostrou uma melhora na DMF, em valores absolutos, de 0,94% (IC 95%, 0,38-1,50%,  $p < 0,001$ ). Koh et al realizaram um estudo no qual os pacientes foram randomizados para três grupos: ramipril, sinvastatina ou a associação entre as duas<sup>19</sup>. Sua amostra tinha idade média de 60 anos, todos os pacientes com DM2 e LDL-colesterol > 100 mg/dl sendo 76% hipertensos. Os autores observaram que o uso combinado da estatina e do iECA promoveu maior aumento na DMF que o uso isolado de cada uma das substâncias. Já Beishuizen e cols, estudando cerivastatina e sinvastatina, e Van Venrooij e cols, com atorvastatina, não observaram melhora na DMF<sup>22,23</sup>. Tan e cols, em uma população com DM2 e dislipidemia, observaram que a atorvastatina melhorou a DMF em relação ao placebo<sup>24</sup>. No presente estudo, com uma população de diabéticos onde todos eram hipertensos, apenas os pacientes



que já estavam em uso de sinvastatina apresentaram melhora estatisticamente significativa na DMF da artéria braquial quando associaram benazepril ou losartana.

Kanaki e cols avaliaram o uso de sinvastatina em pacientes com hipertensão e dislipidemia e observaram melhora na VOP, na PA aórtica e no Alx<sup>25</sup>. Contudo, Fasset e cols, em pacientes renais crônicos, e William e cols, em pacientes hipertensos, não observaram melhora na pressão aórtica com o uso de atorvastatina<sup>26,27</sup>. Raison e cols foram um dos poucos a observar uma piora da VOP com o uso de atorvastatina<sup>28</sup>. Já Pirro e cols e Maki-Petaja e cols observaram melhora da VOP com o uso de estatinas<sup>29,30</sup>. Até o momento, não há estudos do efeito das estatinas na pressão aórtica e na VOP de pacientes diabéticos com HAS. O presente estudo demonstrou uma redução na pressão aórtica central, em paralelo às reduções observadas na PA de consultório e na MAPA, no grupo usuário de sinvastatina, porém não houve alteração estatisticamente significativa no Alx e na VOP.

O estudo possui algumas limitações. Os grupos não foram randomizados quanto ao uso de estatina, visto que se trata de uma análise *post-hoc*. Além disso, houve uma tendência a ter mais pacientes do sexo masculino no grupo usuário de sinvastatina. Acreditamos que esse fato tenha tido pouca relevância, pois esse é um grupo de maior risco cardiovascular e mesmo assim foi o que teve maior benefício na redução da PA. O uso aberto da medicação é também um fator limitante. Porém, a redução da PA foi comprovada na MAPA e nas medidas aórticas centrais, reforçando os resultados encontrados, pois esses métodos são conhecidos por terem mínima influência do efeito placebo.

## **Conclusões**

O uso prévio de estatina em pacientes hipertensos com DM2 tratados com anlodipino associado com inibidor do SRAA aumenta o efeito anti-hipertensivo e melhora a função endotelial. Torna-se necessária a realização de estudos com amostras maiores e randomizados, em desenho 2 x 2, para avaliação das interações entre as estatinas e os inibidores do SRAA.

## Financiamento

Não houve financiamento externo do estudo.

## Agradecimentos

Nenhum.

## Referências

1. Sarkar K, Sinha AK, Mehta JL. The role of statins in endothelial dysfunction in hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:316–21.
2. De Sotomayor MA, Pérez-Guerrero C, Herrera MD, Jimenez L, Marín R, Marhuenda E et al. Improvement of age-related endothelial dysfunction by simvastatin: effect on NO and COX pathways. *Br J Pharmacol* 2005;146:1130–8.
3. Ribeiro RA, Duncan BB, Ziegelmann PK, Stella SF, Vieira JL da C, Restelatto LMF et al. Cost-Effectiveness of High, Moderate and Low-Dose Statins in the Prevention of Vascular Events in the Brazilian Public Health System. *Arq Bras Cardiol* 2014. [epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25409878> (accessed 24 Nov2014).
4. De Vera MA, Bhole V, Burns LC, Lacaille D. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:684–98.
5. Briasoulis A, Agarwal V, Valachis A, Messerli FH. Antihypertensive effects of statins: a meta-analysis of prospective controlled studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:310–20.
6. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent

- flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257–265.
7. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588–605.
  8. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;38:932–7.
  9. Flammer AJ, Hermann F, Wiesli P, Schwegler B, Chenevard R, Hurlimann D et al. Effect of losartan, compared with atenolol, on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2007;25:785–791.
  10. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC et al. V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol* 2013;101:1–20.
  11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–219.
  12. Drapala A, Sikora M, Ufnal M. Statins, the renin-angiotensin-aldosterone system and hypertension - a tale of another beneficial effect of statins. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2014;15:250–8.
  13. Lafeber M, Grobbee DE, Spiering W, van der Graaf Y, Bots ML, Visseren FLJ. The combined use of aspirin, a statin, and blood pressure-lowering agents (polypill components) in clinical practice in patients with vascular diseases or type 2 diabetes mellitus. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:771–8.
  14. Wassmann S, Laufs U, Müller K, Konkol C, Ahlbory K, Bäumer AT et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:300–5.
  15. Delbosc S, Cristol J-P, Descomps B, Mimran A, Jover B. Simvastatin prevents angiotensin II-induced cardiac alteration and oxidative stress. *Hypertension* 2002;40:142–7.

16. Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A, Versiero M, D'Elia L, Cappuccio FP. Do statins reduce blood pressure?: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2007;49:792–8.
17. Spósito AC, Mansur AP, Coelho OR, Nicolau JC, Ramires JA. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *Am J Cardiol* 1999;83:1497–9.
18. Mancia G, Parati G, Revera M, Bilo G, Giuliano A, Veglia F et al. Statins, antihypertensive treatment, and blood pressure control in clinic and over 24 hours: evidence from PHYLLIS randomised double blind trial. *BMJ* 2010;340:c1197.
19. Koh KK, Son JW, Ahn JY, Kim DS, Jin DK, Kim HS et al. Simvastatin combined with ramipril treatment in hypercholesterolemic patients. *Hypertension* 2004;44:180–5.
20. Koh KK, Quon MJ, Lee Y, Han SH, Ahn JY, Chung WJ et al. Additive beneficial cardiovascular and metabolic effects of combination therapy with ramipril and candesartan in hypertensive patients. *Eur Hear J* 2007;28:1440–1447.
21. Zhang L, Gong D, Li S, Zhou X. Meta-analysis of the effects of statin therapy on endothelial function in patients with diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2012;223:78–85.
22. Van Venrooij F V, van de Ree MA, Bots ML, Stolk RP, Huisman M V, Banga JD. Aggressive lipid lowering does not improve endothelial function in type 2 diabetes: the Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2002;25:1211–6.
23. Beishuizen ED, Tamsma JT, Jukema JW, van de Ree MA, van der Vijver JCM, Meinders AE et al. The effect of statin therapy on endothelial function in type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2005;28:1668–74.
24. Tan KCB, Chow WS, Tam SCF, Ai VHG, Lam CHL, Lam KSL. Atorvastatin lowers C-reactive protein and improves endothelium-dependent vasodilation in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:563–8.
25. Kanaki AI, Sarafidis PA, Georgianos PI, Kanavos K, Tziolas IM, Zebekakis PE et al. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure

- augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. *Am J Hypertens* 2013;26:608–16.
26. Williams B, Lacy PS, Cruickshank JK, Collier D, Hughes AD, Stanton A et al. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study. *Circulation* 2009;119:53–61.
27. Fasset RG, Robertson IK, Ball MJ, Geraghty DP, Sharman JE, Coombes JS. Effects of atorvastatin on arterial stiffness in chronic kidney disease: a randomised controlled trial. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:235–41.
28. Raison J, Rudnichi A, Safar ME. Effects of atorvastatin on aortic pulse wave velocity in patients with hypertension and hypercholesterolaemia: a preliminary study. *J Hum Hypertens* 2002;16:705–10.
29. Pirro M, Schillaci G, Mannarino MR, Savarese G, Vaudo G, Siepi D et al. Effects of rosuvastatin on 3-nitrotyrosine and aortic stiffness in hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:436–41.
30. Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Hall FC, Wallace SML, Brown J, McEniery CM et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:852–8.

**Tabela 1.** Características basais clínicas e laboratoriais

Variáveis	CE (n=13)	SE (n=17)	Valor de p
Idade (anos)	58 (55-60)	57 (52-62)	0,401
Sexo Masculino, n (%)	7 (53,8)	4 (23,5)	0,098
Tabagismo, n (%)	11 (84,6)	15 (88,2)	0,972
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,4 (26,9-33,3)	31,2 (28,1-32,9)	0,999
Glicose (mg/dl)	107 (96-119)	117 (102-160)	0,438
HgbA1c (%)	6,25 (5,80-6,70)	6,85 (6,30-7,60)	0,278
Creatinina (mg/dl)	0,76 (0,60-0,80)	0,70 (0,50-0,90)	0,899
TGFe (ml/min)	82,8 (77,8-105,7)	90,4 (72,6-130,8)	0,900
Potássio (mEq/L)	4,5 (4,3-4,7)	4,4 (4,0-4,7)	0,659
Ácido Úrico (mg/dl)	6,0 (4,5-6,1)	3,6 (3,2-5,1)	0,530
Triglicerídeos (mg/dl)	120 (95-174)	132 (102-162)	0,964
Colesterol Total (mg/dl)	186 (167-218)	195 (171-217)	0,785
LDL-colesterol (mg/dl)	106 (87-125)	117 (103-131)	0,645
HDL-colesterol (mg/dl)	53 (49-56)	49 (44-59)	0,524
Proteína C reativa (mg/dl)	0,18 (0,07-0,50)	0,48 (0,18-0,63)	0,089
UACR (mg/g)	16 (10-24)	14 (9-24)	0,747
Benazepril, n(%)	7 (53,8)	7 (41,1)	0,513

Legenda - Valores expressos em mediana (intervalo interquartilico), salvo quando especificado diferente; IMC: índice de massa corporal; HgbA1c: hemoglobina glicada; TGFe: taxa de filtração glomerular estimada; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; UACR: relação albumina/creatinina urinária.

Fonte: o autor, 2015.

**Tabela 2.** Efeito do uso de estatina na MAPA

Variáveis	CE		SE		Valor de p		
	Antes	Após	Antes	Após	p1	p2	p3
PAS MAPA 24h	134 (120-146)	122 (114-135)	137 (122-149)	128 (122-140)	0,007	0,362	0,333
PAD MAPA 24h	79 (73-86)	75 (67-84)	78 (76-89)	78 (63-90)	0,007	0,209	0,976
PP MAPA 24h	56 (49-61)	49 (41-55)	51 (45-62)	56 (44-61)	0,032	0,813	0,177
PAS Vigília	139 (121-149)	125 (115-136)	139 (125-156)	130 (123-147)	0,015	0,167	0,333
PAD Vigília	81 (74-89)	77 (72-83)	81 (78-92)	80 (66-90)	0,058	0,099	0,930
PAS Noite	125 (112-139)	113 (109-119)	134 (116-137)	121 (109-132)	0,035	0,396	0,278
PAD Noite	72 (67-76)	67 (58-73)	73 (66-83)	67 (62-80)	0,035	0,615	0,769
Descenso Noturno (%)	5,0 (2,2-11,7)	7,4 (2,9-11,5)	10,2 (4,3-13,3)	6,4 (4,6-8,2)	0,374	0,432	0,578

Legenda - Valores expressos em mediana (intervalo interquartilico); unidade: mmHg; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PP: pressão de pulso; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial.

Fonte: o autor, 2015.

**Tabela 3.** Efeito do uso de estatina nos exames vasculares

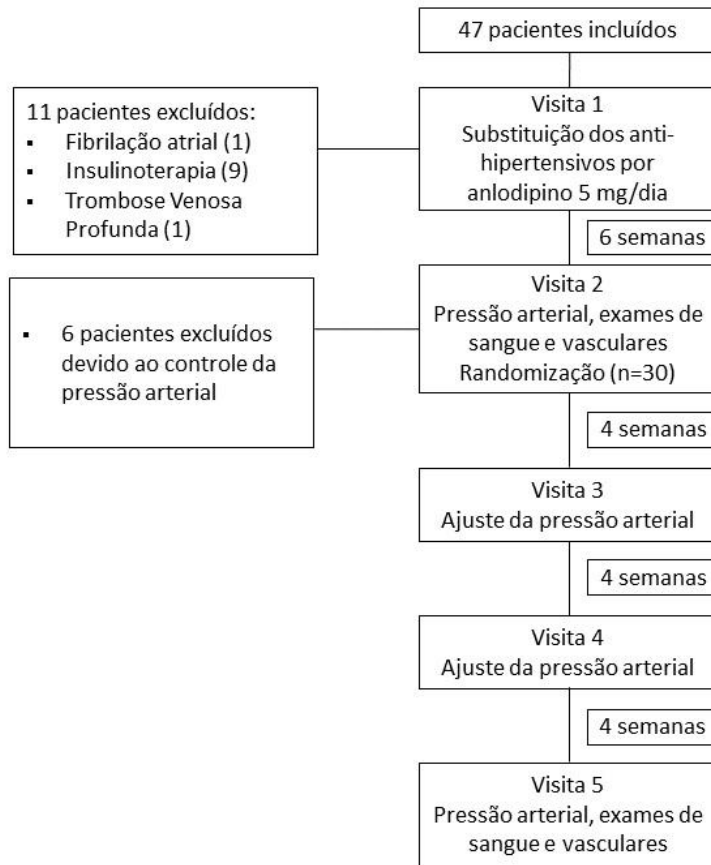
Variáveis	CE		SE		Valor de p		
	Antes	Após	Antes	Após	p 1	p 2	p 3
DMF braquial (%)	6,50 (5,10-7,10)	10,90 (7,30-12,20)	7,50 (6,00-10,20)	8,30 (7,50-9,95)	0,003	0,820	0,211
cfVOP (m/s)	9,95 (9,35-10,55)	9,90 (8,50-11,05)	10,65 (9,60-12,35)	11,05 (10,20-11,70)	0,650	0,586	0,111
crVOP (m/s)	9,85 (9,05-10,40)	10,00 (9,05-10,55)	9,70 (9,35-10,90)	9,65 (9,35-10,20)	0,972	0,570	0,490
PA sistólica aórtica (mmHg)	139 (128-143)	125 (117-128)	127 (121-140)	126 (119-139)	0,046	0,623	0,477
PP aórtica (mmHg)	86 (84-92)	82 (68-84)	82 (79-87)	79 (74-88)	0,018	0,508	0,706
Alx (%)	30 (28-43)	33 (25-40)	31 (23-33)	33 (27-37)	0,263	0,308	0,916
AP (mmHg)	15 (13-24)	17 (10-21)	13 (9-18)	16 (10-20)	0,278	0,320	0,966

Legenda - Valores expressos em mediana (intervalo interquartilico); p1: pacientes do grupo CE antes e após tratamento; p2: pacientes do grupo SE antes e após tratamento; p3: comparação entre os grupos CE e SE ao final do tratamento; DMF: dilatação mediada por fluxo da artéria braquial; cfVOP: velocidade da onda de pulso carótida-femoral; crVOP: velocidade da onda de pulso carótida-radial; PA: pressão arterial; PP: pressão de pulso; Alx: *augmentation index* (pressão de incremento); AP: *augmentation pressure* (pressão de incremento).

Fonte: o autor, 2015.

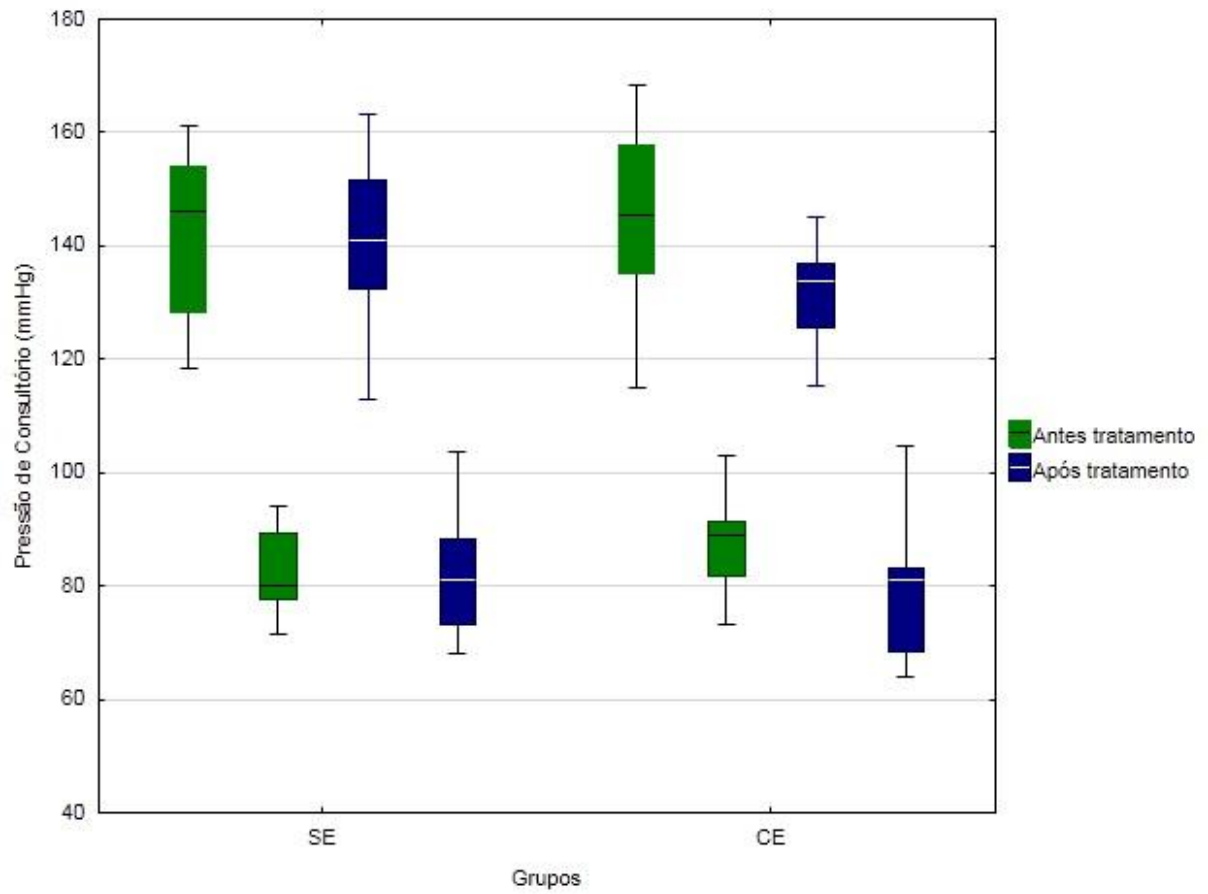


**Figura 1.** Fluxograma dos participantes ao longo do estudo.



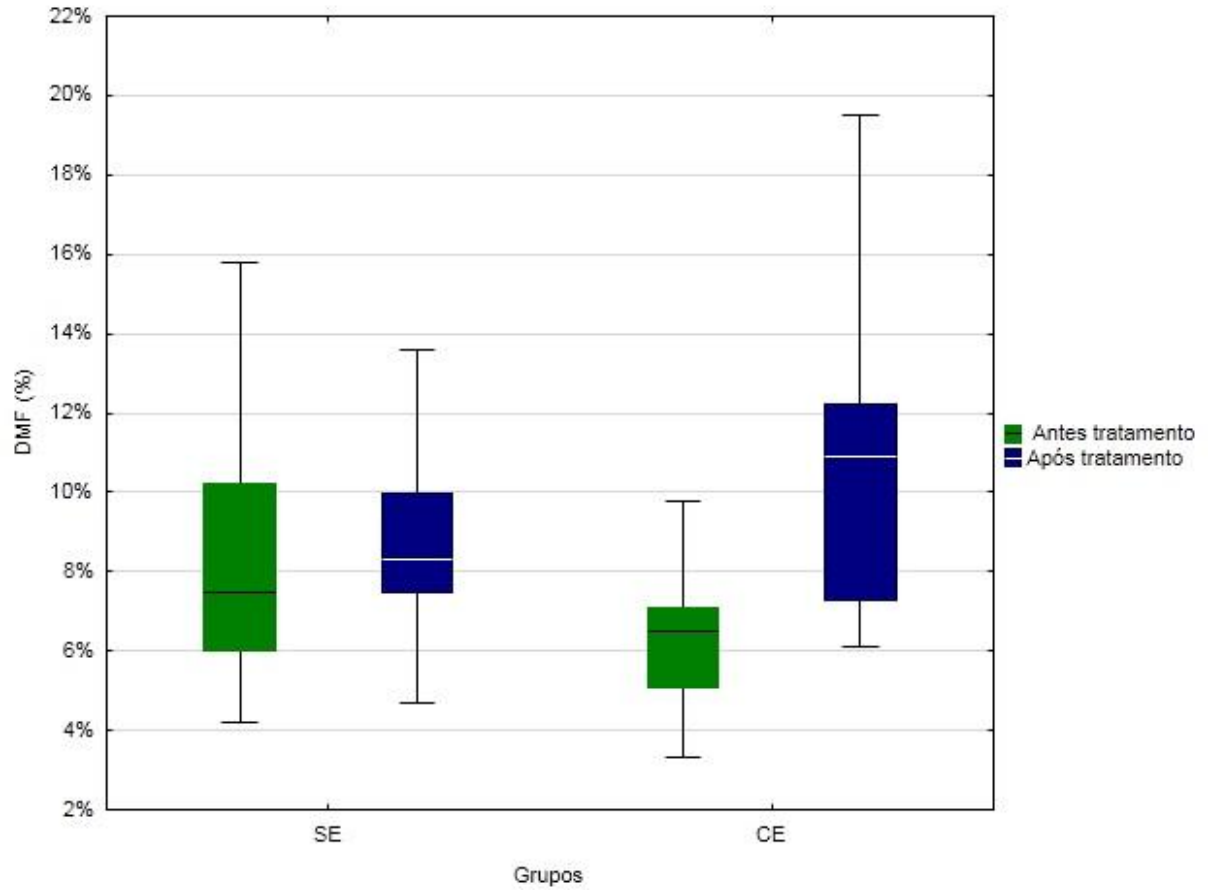
Fonte: o autor, 2015.

**Figura 2.** Comparação dos valores da pressão arterial sistólica e diastólica de consultório entre os grupos CE e SE antes e após o tratamento anti-hipertensivo associado.



Fonte: o autor, 2015.

**Figura 3.** Comparação dos valores de dilatação mediada por fluxo da artéria braquial entre os grupos CE e SE antes e após o tratamento anti-hipertensivo associado; DMF, dilatação mediada por fluxo da artéria braquial.



Fonte: o autor, 2015.

## 4 DISCUSSÃO

O sistema renina-angiotensina-aldosterona desempenha um papel-chave na fisiopatologia da doença cardiovascular em pacientes hipertensos e diabéticos. O bloqueio do SRAA através de iECA ou BRA é capaz de melhorar a função endotelial e a rigidez vascular, reduzir a PA e, conseqüentemente, o risco de eventos cardiovasculares. Apesar das principais diretrizes internacionais recomendarem iECA ou BRA como primeira escolha no tratamento da hipertensão em diabéticos, os seus mecanismos de ação são diferentes e diversos autores questionam se seus efeitos clínicos são realmente equivalentes. Nosso objetivo neste trabalho foi comparar um iECA e um BRA, com ênfase nos efeitos sobre a função endotelial e a rigidez vascular. Os resultados mostraram que o benazepril promoveu melhora na função endotelial e redução da proteína C reativa, um efeito não observado com a losartana. Os efeitos sobre a PA, a rigidez vascular e as pressões aórticas foram semelhantes entre os grupos benazepril e losartana.

Há relação direta entre pressão arterial e risco de eventos cardiovasculares em diabéticos com HAS. Desse modo, reduzir a PA é o principal aspecto do tratamento anti-hipertensivo<sup>82,84,85</sup>. Estudos mostrando a redução de eventos cardiovasculares, de mortalidade e a presença de efeitos independentes da redução da PA (como, por exemplo, a prevenção da lesão renal) tornaram os inibidores do SRAA as medicações de primeira escolha nos pacientes com DM e HAS<sup>2,95</sup>. Apesar de cada fármaco da classe dos iECA e dos BRA variar na potência, dose e posologia, eles são considerados equivalentes no momento da escolha individual. No estudo ONTARGET (*Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events*), em uma população de alto risco cardiovascular, ramipril e telmisartan foram equivalentes na redução da PA e nos desfechos clínicos<sup>96</sup>. No estudo DETAIL (*Angiotensin-Receptor Blockade versus Converting-Enzyme Inhibition in Type 2 Diabetes and Nephropathy*), enalapril e telmisartan foram comparados em pacientes com DM tipo 2 e DRC em fase inicial; a redução da PA e a progressão da doença renal foram semelhantes entre os fármacos<sup>97</sup>. Todavia, duas meta-análises recentes foram publicadas com foco na comparação entre iECA e BRA e obtiveram resultados diferentes destes ensaios clínicos. Wu e cols, utilizando uma técnica de “*bayesian network meta-analysis*”, observaram

equivalência na mortalidade global e cardiovascular entre iECA e BRA em diabéticos; contudo, os iECA foram superiores em reduzir a progressão da creatinina sérica com o passar dos anos<sup>94</sup>. Cheng e cols, utilizando uma meta-análise tradicional, observaram que os iECA, mas não os BRA, reduziram a mortalidade global e cardiovascular; através de uma meta-regressão, não observaram diferença entre os diversos tipos de iECA disponíveis<sup>93</sup>. No presente trabalho, a redução da PA foi semelhante entre os grupos benazepril e losartana, mesmo com a realização de diferentes métodos de avaliação da PA, como MAPA (monitorização ambulatorial da pressão arterial) e medida das pressões aórticas. Considerando o pequeno tamanho da amostra, não é possível afastar um erro tipo II.

A proteína C reativa (PCR) é produzida no fígado por estimulação da interleucina-6 como parte de uma reação de fase aguda na inflamação<sup>98,99</sup>. Estudos mostram ainda uma produção local de PCR nas células endoteliais e na musculatura lisa da parede vascular, onde contribuiria para a formação da placa de aterosclerose<sup>100</sup>. Os mecanismos seriam aumento da expressão de moléculas de adesão, formação de radicais livres de oxigênio, liberação de citocinas inflamatórias, redução do NO, quimiotaxia de monócitos e facilitação à entrada do LDL-colesterol na parede vascular<sup>62,98</sup>. Estudos populacionais mostram uma relação entre aumento da PCR sérica e maior risco de eventos cardiovasculares, tanto em cardiopatas como em pessoas saudáveis<sup>98,101-104</sup>. Desse modo, as principais diretrizes internacionais em cardiologia já utilizam a PCR como parte da ferramenta de estratificação do risco cardiovascular, como, por exemplo, na decisão de iniciar ou não estatina como profilaxia primária<sup>105-107</sup>.

Em relação à inibição do SRAA, alguns autores defendem que esses fármacos sejam capazes de reduzir a PCR por um mecanismo independente da redução da PA, o que mostraria, indiretamente, um efeito anti-inflamatório dessas medicações<sup>98,108,109</sup>. Contudo, há resultados divergentes na literatura, onde outros pesquisadores não encontraram diferença na concentração de PCR com o uso de inibidores da SRAA. Galle e cols estudaram telmisartan e valsartana em uma amostra de pacientes com HAS, DM tipo 2 e DRC e não observaram redução significativa da concentração de PCR após um ano de tratamento<sup>110</sup>. Já Nakayama e cols observaram uma redução de 90% na concentração de PCR após 2 meses de olmesartana em diabéticos com HAS<sup>111</sup>. Koh e cols mostraram uma redução na PCR com ramipril, isolado ou associado à sinvastatina, em diabéticos com dislipidemia<sup>112</sup>.

Em alguns estudos, iECA e BRA foram comparados entre si em pacientes com HAS e DM. Rosei e cols mostraram que candesartana e enalapril reduziram a PCR em relação aos valores basais, mas sem diferença entre si<sup>113</sup>. Schram e cols obtiveram resultado semelhante estudando candesartana e lisinopril. Koulouris e cols mostraram que tanto telmisartan como ramipril reduziram a PCR em relação aos valores basais mas sem diferença entre si<sup>114</sup>. Até onde sabemos, o presente estudo foi o primeiro a mostrar uma maior redução da PCR com um iECA (benazepril) em relação a um BRA (losartana). Uma das possibilidades para este resultado é o fato de nossa amostra ter apresentado maiores valores basais de PCR (0,48 e 0,31 mg/dl) em relação aos estudos citados anteriormente (0,13 a 0,30 mg/dl). Durante a avaliação clínica dos pacientes, procuramos descartar outras causas de elevação da PCR, como infecções recentes e doença inflamatória sistêmica. Foi avaliado, ainda, o percentual de pacientes em uso de ácido acetilsalicílico e de estatinas, medicações que poderiam ser responsáveis por alterar o valor da PCR basal. Contudo, o uso desses fármacos foi semelhante entre os grupos.

Há relação entre a presença de fatores de risco para aterosclerose e disfunção endotelial avaliada pela DMF<sup>46,115,116</sup>. Além disso, estudos populacionais mostram um maior risco de IAM, AVC e morte em pacientes com pior DMF<sup>52,53</sup>. Em uma meta-análise recente, Inaba e cols mostraram que cada 1% de aumento na DMF se correlacionou com uma redução de 13% no risco de eventos cardiovasculares<sup>53</sup>. Como descrito anteriormente, um dos mecanismos que relaciona o SRAA e a aterosclerose é a presença de disfunção endotelial. Desse modo, diversas pesquisas procuraram avaliar o efeito da inibição do SRAA e alterações na DMF. Duas meta-análises recentes mostraram melhora na DMF em pacientes em uso de iECA ou BRA quando comparado com placebo, mas não houve diferença entre estes fármacos<sup>117,118</sup>. Segundo Li e cols, 11 estudos com 590 pacientes mostraram, em conjunto, um aumento médio de 1,36% na DMF com os BRA<sup>117</sup>. Já Shahin e cols analisaram 10 estudos com 1129 pacientes e encontraram um aumento de 1,26% na DMF com o uso de iECA<sup>118</sup>. Oito estudos compararam iECA e BRA e apenas um deles mostrou melhores resultados com o iECA: Guidoni e cols estudaram 168 pacientes com HAS (mas sem DM) e compararam atenolol, nebivolol, anlodipino, nifedipino, telmisartan e perindopril<sup>109,117,119-125</sup>. Eles observaram que apenas o grupo do iECA obteve melhora estatisticamente significativa na DMF (de 5,1 para 6,4%,  $p < 0,01$ )<sup>119</sup>. Em todos os outros não houve

diferença entre iECA e BRA; nenhum destes estudou pacientes com DM tipo 2 e HAS<sup>109,117,119-125</sup>. Na análise combinada dos estudos, tanto Li e cols quanto Shahin e cols concluem que não há evidências de diferença entre iECA e BRA na DMF<sup>117,118</sup>.

Analisando especificamente pacientes com HAS e DM, não houve estudos com comparação direta da DMF entre iECA e BRA<sup>117,118</sup>. Flammer e cols mostraram que a losartana foi superior ao atenolol em melhorar a DMF<sup>126</sup>. Já Yilmaz e cols observaram maior resposta da DMF com valsartana, comparado com anlodipino<sup>127</sup>. Sozen et al, em uma população onde 20% eram diabéticos, não observou melhora na DMF com ibesartana, valsartana, fosinopril ou quinapril<sup>125</sup>. Jung e cols, em uma população com 30% de diabéticos e 53% de fumantes, observaram um aumento de 1,4% na DMF com telmisartana<sup>128</sup>. E Wago e cols mostraram um aumento de 1,9% na DMF com telmisartan<sup>129</sup>. No presente estudo, em pacientes com DM e HAS, houve um maior aumento na DMF com benazepril quando comparado com losartana.

A VOP é considerada o método padrão-ouro para avaliação da rigidez vascular<sup>61,66</sup>. Estudos epidemiológicos mostram relação direta entre VOP e risco de eventos cardiovasculares, tanto na população geral quanto em coortes de diabéticos e hipertensos<sup>130-132</sup>. Willum-Hansen e cols, em um estudo dinamarquês com 1678 pacientes, observaram que cada 3,4 m/s a mais na cfVOP esteve correlacionado com um aumento de 16 a 20% no risco de eventos cardiovasculares<sup>133</sup>. Em uma meta-análise de 17 estudos com mais de 15 mil pacientes, Vlachopoulos e cols observaram que cada aumento de 1 m/s na cfVOP esteve correlacionado com mais 15% de risco de morte cardiovascular<sup>67</sup>. Já Ben-Shlomo e col mostraram que o uso do cfVOP melhorou a estratificação do risco cardiovascular quando comparado com modelos que levavam em conta apenas os fatores de risco tradicionais para aterosclerose<sup>131</sup>.

A idade e a PA são os dois parâmetros mais importantes na determinação da rigidez vascular<sup>61,66</sup>. Há na literatura pesquisas avaliando se o benefício dos anti-hipertensivos em reduzir a VOP se deve apenas à redução da PA ou se há outros mecanismos envolvidos. O SRAA tem destaque neste cenário devido a sua relação com a formação da placa de aterosclerose e pelos efeitos diretos na parede vascular, descritos na introdução. Em uma meta-análise sobre o efeito dos iECA na VOP, Shahin e cols observaram uma redução média de 1,7 m/s na cfVOP quando comparado com placebo<sup>134</sup>. Nesta meta-análise, foram incluídos cinco estudos

comparando diretamente iECA e BRA e na análise combinada não houve diferença entre estes fármacos<sup>135-139</sup>. Ali e cols, em um pequeno estudo com 15 pacientes hipertensos, observou que a ibesartana, mas não o lisinopril, foi capaz de reduzir a cfVOP<sup>135</sup>. Rehman e cols, em um estudo na Malásia com 39 pacientes hipertensos, observou redução na cfVOP com losartana e perindopril, sem diferença entre os fármacos<sup>136</sup>. Mahmud e cols, em 12 pacientes hipertensos, observaram redução equivalente na VOP entre captopril e losartana<sup>137</sup>. Spoelstra e cols estudaram 70 pacientes com HAS e DM e observaram que tanto candesartana como o lisinopril obtiveram reduções equivalentes na cfVOP<sup>138</sup>. Rajzer e cols, em uma população de 118 hipertensos, compararam quinapril, losartana e anlodipino; apenas o iECA obteve redução significativa da cfVOP<sup>140</sup>. No presente estudo, não houve diferença estatisticamente significativa na cfVOP, tanto na análise pré e pós tratamento como na comparação dos grupos entre si.

As pressões aórticas centrais, como a pressão aórtica sistólica, a PP aórtica e o Alx, analisam a interação entre o ventrículo esquerdo e o sistema arterial. O Alx é considerado, inclusive, um parâmetro indireto de avaliação da rigidez vascular<sup>61,141</sup>. Uma meta-análise recente com 11 estudos e 5648 pacientes mostrou um aumento de 8% no risco de eventos cardiovasculares para cada 10 mmHg a mais na pressão aórtica sistólica e de 31,8% no risco para cada 10% de aumento no Alx<sup>142</sup>. O tratamento anti-hipertensivo é capaz de reduzir as pressões central, a AP e o Alx. Especula-se que um maior efeito “central” dos inibidores do SRAA pode justificar em parte sua maior eficácia quando comparado, por exemplo, aos betabloqueadores. Em uma meta-análise, Shahin e cols combinaram os dados de 7 estudos, com 614 pacientes, e observaram que os iECA reduziram o Alx em 3,8% em relação ao placebo<sup>134</sup>. Apenas um estudo, com 12 pacientes hipertensos, comparou diretamente iECA e BRA. Os autores observaram que tanto captopril quanto valsartana reduziram de modo equivalente o Alx, em relação a valores basais<sup>137</sup>. Karalliedde e cols, em uma população de pacientes com DM, mostraram uma redução no Alx e nas pressões aórticas com valsartana<sup>143</sup>. Asmar e cols em dois estudos com pacientes hipertensos e diabéticos observaram uma redução nas pressões aórticas com telmisartan; contudo, apesar do Alx ter reduzido com o tratamento, a diferença não foi estatisticamente significativa<sup>144,145</sup>. No presente estudo, o valor da pressão aórtica sistólica, da PP aórtica, do AP e do Alx foi



semelhante entre os grupos. Da mesma forma, não houve diferença estatisticamente significativa na avaliação antes e após o tratamento em cada grupo.

As estatinas são drogas inibidoras da enzima hidroximetilglutaril coenzima A (HMG CoA) redutase que levam a uma redução do LDL-colesterol<sup>146</sup>. Pesquisas mostram que as estatinas possuem outros efeitos relevantes, chamados de pleiotrópicos, como, por exemplo, melhora na resposta vasodilatadora do endotélio, aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico e redução dos níveis de endotelina<sup>147,148</sup>. Um dos efeitos pleiotrópicos dos inibidores da HMG-CoA redutase seria a redução da PA. Uma meta-análise recente com mais de 20 mil pacientes observou uma redução de 2,6 mmHg na PA sistólica com o uso de estatinas<sup>149</sup>. Além disso, esse efeito foi maior em pacientes sob tratamento medicamentoso para HAS, sugerindo um potencial mecanismo de sinergia entre as drogas anti-hipertensivas e as estatinas. Os inibidores do SRAA são um grupo especial dentre os anti-hipertensivos pois estudos na área básica mostram vários pontos de interseção entre os efeitos das estatinas, iECA e BRA. Em modelo animal, as estatinas reduzem a produção de radicais livres de oxigênio e a vasoconstricção da musculatura lisa vascular causados pelo angiotensina II<sup>150,151</sup>. Elas também estão relacionadas com redução na expressão dos receptores AT1 da angiotensina II, responsáveis pelos efeitos de vasoconstricção e retenção hidrossalina<sup>150,152,153</sup>. Há, ainda, estudos da inibição da síntese da aldosterona devido à redução do colesterol e dos efeitos da angiotensina II na glândula adrenal<sup>150,154</sup>. Desse modo, foi decidido, no presente trabalho, realizar uma análise *post-hoc* com o *pool* total de pacientes, subdividindo-os em usuários ou não de estatina (conforme artigo 2, grupos CE e SE, respectivamente).

Em uma meta-análise recente, Briasoulis e cols observaram redução média de 2,6 mmHg na PA sistólica em pacientes em uso de estatinas, mesmo naqueles sem diagnóstico de HAS<sup>149</sup>. Em pacientes com PA sistólica acima de 130 mmHg, esse efeito poderia ser, inclusive, um pouco maior, chegando a 5,8 mmHg de redução na PA sistólica<sup>149</sup>. Dos quarenta estudos selecionados para participar da meta-análise, quatro foram em pacientes com DM<sup>155-158</sup>. Apesar de isoladamente não terem alcançado diferença estatisticamente significativa na redução da PA pelas estatinas, quando combinados foi observada uma redução de 6,5 mmHg na PA sistólica (IC 95%, 2,1 a 10,9 mmHg) e de 4,0 mmHg na PA diastólica (IC 95%, 1,7 a 6,3 mmHg)<sup>149</sup>. Em nenhum desses quatro estudos foi investigado o possível

sinergismo entre estatinas e inibidores do SRAA. Uma outra meta-análise, por Strazzullo e cols, também analisou o efeito anti-hipertensivo das estatinas e observou uma redução média de 4,0 mmHg na PA sistólica e 1,2 mmHg na diastólica. Dos dezoito estudos selecionados, quatro foram em pacientes com DM<sup>156,157,159,160</sup>, sendo dois estudos<sup>159,160</sup> diferentes daqueles incluídos por Briasoulis e cols<sup>149</sup>. Strazzullo e cols observaram nesse subgrupo de diabéticos uma redução de 3,7 mmHg na PA sistólica e de 0,8 mmHg na PA diastólica. Mais uma vez, em nenhuma dessas pesquisas foi investigada a associação de estatinas com iECA ou BRA.

Spósito e cols estudaram a interação entre iECA e estatinas<sup>161</sup>. Em um estudo com desenho 4x4, compararam enalapril vs lisinopril e sinvastatina vs dieta para hipercolesterolemia. Após 16 semanas de intervenção, observaram que o grupo com iECA e sinvastatina apresentou maior redução na PA média em relação ao grupo com iECA e dieta (21 vs 14 mmHg,  $p < 0,05$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa entre enalapril e lisinopril. Os autores observaram, ainda, uma correlação entre a redução da PA diastólica e do colesterol total no grupo que usou estatina ( $r = 0,87$  e  $p = 0,013$ ). Contudo, Mancia e cols realizaram um estudo que comparou, em um desenho 4x4, fosinopril e hidroclorotiazida e pravastatina e placebo. O estudo durou três anos e foi um dos poucos a utilizar a MAPA na avaliação da PA. Não se observou redução na PA com a associação de pravastatina e fosinopril<sup>162</sup>. Apesar da grande amostra, uma hipótese para o resultado negativo foi o uso da pravastatina, uma estatina reconhecidamente menos potente que as demais. Já Koh e cols realizaram dois estudos para investigar a interação entre estatina e o SRAA. Em um deles, apenas com pacientes hipertensos e dislipidêmicos, comparou losartana e a associação de sinvastatina e losartana e não observou diferenças na redução da PA<sup>109</sup>. No outro estudo, selecionaram pacientes com DM tipo 2; cerca de 76% também eram hipertensos<sup>163</sup>. Foi comparado o uso isolado e ou combinado de sinvastatina e ramipril e não houve diferença estatisticamente significativa na redução da PA. No presente estudo, a associação de benazepril ou losartana ao esquema posológico de pacientes já em uso de sinvastatina e anlodipino promoveu maior redução na PA sistólica e diastólica, tanto na medida casual de consultório como durante as 24 horas. A redução da PA, mesmo nas 24 horas na MAPA, é um dado muito relevante e corrobora os achados da pesquisa devido às características inerentes ao método: relação da média da PA

com prognóstico cardiovascular, não influência do operador, redução do efeito placebo, redução do “efeito do jaleco branco” e identificação dos casos de hipertensão mascarada.

Zhang e cols publicaram recentemente uma meta-análise sobre os efeitos das estatinas na DMF da artéria braquial em pacientes com DM<sup>164</sup>. Foram analisados 10 estudos com 845 pacientes. O resultado final mostrou uma melhora na DMF, em valores absolutos, de 0,94% (IC 95%, 0,38-1,50%,  $p < 0,001$ ). Este efeito foi maior nos pacientes mais jovens, com DM tipo 1 e menor IMC. Quando Zhang e cols analisaram apenas os pacientes com DM tipo 2, o resultado combinado dos seis estudos não mostrou diferença estatisticamente significativa com o uso de estatina. Serão descritos a seguir os resultados principais de cada um desses seis estudos.

Beishuizen e cols, em uma amostra de pacientes com DM tipo 2 e HAS, estudaram cerivastatina e sinvastatina e não observaram efeito na DMF da artéria braquial<sup>165</sup>. Van Venrooij e cols compararam atorvastatina na dose de 10 e 80 mg e placebo<sup>166</sup>. Sua amostra foi de pacientes com DM tipo 2, idade média de 60 anos, e cerca de 60% hipertensos. Não foi observada diferença estatisticamente significativa na DMF entre os grupos. Tan e cols, em uma população de pacientes com DM tipo 2, dislipidemia e idade média de 55 anos, observaram que a atorvastatina promoveu melhora na DMF em relação ao placebo<sup>167</sup>. Balletshofer e cols, estudando cerivastatina em 58 pacientes, e Tantikosoorn e cols, com atorvastatina em 42 pacientes, não encontraram diferença estatisticamente significativa na DMF com o uso de estatina<sup>160,168</sup>. Apenas um estudo pesquisou a interação entre estatina e inibidores do SRAA. Koh e cols realizaram um estudo no qual os pacientes foram randomizados para três grupos: ramipril, sinvastatina ou a associação entre as duas<sup>163</sup>. Sua amostra tinha idade média de 60 anos, todos os pacientes com DM tipo 2 e LDL-colesterol  $> 100$  mg/dl, e 76% eram hipertensos. Os autores observaram que o uso combinado da estatina e do iECA promoveu maior aumento na DMF da artéria braquial que o uso isolado de cada uma das substâncias. No presente estudo, com uma população de diabéticos onde todos eram hipertensos, os pacientes que já estavam em uso de sinvastatina apresentaram melhora estatisticamente significativa na DMF da artéria braquial quando associaram benazepril ou losartana, um efeito não observado no grupo que não usava sinvastatina.

Kanaki e cols avaliaram o uso de sinvastatina em pacientes com hipertensão e dislipidemia e observaram melhora na VOP, na PA aórtica sistólica e no Alx@75<sup>169</sup>. Contudo, Fasset e cols, em pacientes renais crônicos, e William e cols, em pacientes hipertensos no estudo CAFE-LLA (*Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm*), não observaram melhora na pressão aórtica com o uso de atorvastatina<sup>170,171</sup>. Em estudos sobre a cfVOP, Raison et al observaram paradoxalmente uma piora com o uso de atorvastatina<sup>172</sup>. Os autores especulam que este efeito ocorreu devido ao curto período de tempo do estudo, apenas 12 semanas. Eles citam estudos em animais nos quais as estatinas causaram um aumento inicial na VOP devido à redução do conteúdo lipídico da parede vascular e que, com o passar do tempo, este aumento desapareceria<sup>173-175</sup>. O estudo de Shige e cols não observou melhora da VOP central (cfVOP), mas sim da VOP periférica braquial-femoral com o uso de sinvastatina em uma amostra de pacientes com hipercolesterolemia<sup>176</sup>. Já Pirro e cols e Maki-Petaja e cols observaram melhora da VOP central com o uso de estatinas<sup>177,178</sup>. Até o momento, não há estudos do efeito das estatinas na pressão aórtica e na VOP de pacientes com DM tipo 2 e HAS. O presente estudo demonstrou uma redução na pressão aórtica sistólica, em paralelo às reduções observadas na PA de consultório e na MAPA, no grupo usuário de sinvastatina, porém não houve alteração estatisticamente significativa no Alx e na VOP.

O estudo é baseado em uma amostra pequena e, apesar dos critérios de seleção amostral e da randomização para os grupos, não é possível afastar totalmente erros sistemáticos. Do mesmo modo, o ensaio clínico foi aberto e tanto o paciente como o médico assistente tinham conhecimento da medicação em uso. Para tentar reduzir o risco de viés, nos exames operadores-dependentes os médicos estavam cegos para o grupo ao qual o paciente estava designado.

Na análise dos objetivos primários, o grupo do benazepril apresentou uma menor DMF basal, a despeito da randomização. Não é possível saber se a presença de uma DMF “pior” favoreceu o aparecimento de uma melhor resposta ao iECA. Além disso, o tempo de tratamento de 12 semanas pode ter sido curto para a detecção de mudanças na rigidez vascular medida pela VOP.

Na análise sobre a interação entre o SRAA e a estatina, os grupos não foram randomizados quanto ao uso de estatina. Como foi uma análise *post-hoc*, a decisão sobre o inibidor da HMG-CoA redutase foi anterior à fase de tratamento ativo, não

sendo possível afastar um viés de seleção. Além disso, houve uma tendência a ter mais pacientes do sexo masculino no grupo usuário de sinvastatina. Acreditamos que esse fato tenha tido pouca relevância pois esse é um grupo de maior risco cardiovascular e mesmo assim foi o que teve maior benefício na redução da PA. O uso aberto da medicação é também um fator limitante. Porém, a redução da PA foi comprovada na MAPA e nas medidas aórticas, reforçando os resultados encontrados, pois esses métodos são conhecidos por terem mínima influência do efeito placebo.

## CONCLUSÃO

Nesta amostra de pacientes hipertensos e diabéticos, com pressão arterial não controlada por anlodipino, a associação de benazepril promoveu maior redução da proteína C reativa e melhora da disfunção endotelial em comparação à associação com losartana. Diferenças nos seus mecanismos de ação podem ter relevância clínica, mas são necessários estudos multicêntricos, com amostras maiores, comparando diretamente outros medicamentos iECA e BRA.

Além disso, o uso prévio de estatina em pacientes hipertensos e diabéticos associado com inibidor do SRAA aumenta o efeito anti-hipertensivo e melhora a função endotelial. Torna-se necessária a realização de estudos com amostras maiores e randomizados para melhor avaliação das interações entre as estatinas e os inibidores do SRAA.

## REFERÊNCIAS

1. Deaton C, Froelicher ES, Wu LH, Ho C, Shishani K, Jaarsma T. The global burden of cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2011;10 Suppl 2:S5–13.
2. Gualandro D, Azevedo F, Calderaro D, Marcondes-Braga F, Caramelli B, Schaan B, et al. I Diretriz sobre Aspectos Específicos de Diabetes (tipo 2) Relacionados à Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(5):1–41.
3. Whelton PK, He J, Muntner P. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in North America, North Africa and Asia. *J Hum Hypertens*. 2004;18(8):545–51.
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2004;22(1):11–9.
5. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414–31.
6. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442.
7. Schmidt MI, Duncan BB, Hoffmann JF, Moura L, Malta DC, Carvalho RM. Prevalence of diabetes and hypertension based on self-reported morbidity survey, Brazil, 2006. *Rev Saude Publica*. 2009;43 Suppl 2:74–82.
8. Williams B. The Hypertension in Diabetes Study (HDS): a catalyst for change. *Diabet Med*. 2008;25 Suppl 2:13–9.
9. Salomaa V V, Strandberg TE, Vanhanen H, Naukkarinen V, Sarna S, Miettinen TA. Glucose tolerance and blood pressure: long term follow up in middle aged men. *BMJ*. 1991;302(6775):493–6.
10. Teuscher A, Egger M, Herman JB. Diabetes and hypertension. Blood pressure in clinical diabetic patients and a control population. *Arch Intern Med*. 1989;149(9):1942–5.
11. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Hear J*. 2007;28(1):88–136.

12. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2012;380(9841):601–10.
13. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. 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(4):229–34.
14. Halcox JP, Quyyumi AA. Endothelial function and cardiovascular disease. In: Izzo JL, Sica DA, Black HR, editors. *Hypertension Primer*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 204–8.
15. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(5 Suppl):S35–42.
16. Rask-Madsen C, King GL. Mechanisms of Disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nat Clin Pr Endocrinol Metab*. 2007;3(1):46–56.
17. Amarante R, Castro R, Lage A, Cisternas J. Diabetes Mellitus como fator de risco na aterogênese. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med St Casa São Paulo*. 2007;52(3):87–93.
18. Libby P, Plutzky J. Inflammation in diabetes mellitus: role of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  and peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonists. *Am J Cardiol*. 2007;99(4A):27B–40B.
19. Mathewkutty S, McGuire DK. Platelet perturbations in diabetes: implications for cardiovascular disease risk and treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(5):541–9.
20. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino Sr. RB, Savage PJ, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation*. 2009;119(13):1728–35.
21. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949–61.
22. Ribeiro-Oliveira Jr. A, Nogueira AI, Pereira RM, Boas WW, Dos Santos RA, Simoes e Silva AC. The renin-angiotensin system and diabetes: an update. *Vasc Heal Risk Manag*. 2008;4(4):787–803.
23. Danser AH, Deinum J. Renin, prorenin and the putative (pro)renin receptor. *Hypertension*. 2005;46(5):1069–76.
24. Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest*. 2002;109(11):1417–27.



25. Siragy HM. Rationale for combining a direct renin inhibitor with other renin-angiotensin system blockers. Focus on aliskiren and combinations. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011;25(1):87–97.
26. Horiuchi M. [Angiotensin II receptor]. *Nihon Rinsho.* 2004;62(1):29–36.
27. Johren O, Dendorfer A, Dominiak P. Cardiovascular and renal function of angiotensin II type-2 receptors. *Cardiovasc Res.* 2004;62(3):460–7.
28. Dasgupta C, Zhang L. Angiotensin II receptors and drug discovery in cardiovascular disease. *Drug Discov Today.* 2010;16(1-2):22–34.
29. Riccioni G. Aliskiren in the treatment of hypertension and organ damage. *Cardiovasc Ther.* 2010;29(1):77–87.
30. Perret-Guillaume C, Joly L, Jankowski P, Benetos A. Benefits of the RAS blockade: clinical evidence before the ONTARGET study. *J Hypertens Suppl.* 2009;27(2):S3–7.
31. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2006;98(1):121–8.
32. Ferrario CM. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): an evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension.* 2006;47(3):515–21.
33. Braszko JJ, Walesiuk A, Wielgat P. Cognitive effects attributed to angiotensin II may result from its conversion to angiotensin IV. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006;7(3):168–74.
34. Graninger M, Reiter R, Drucker C, Minar E, Jilma B. Angiotensin receptor blockade decreases markers of vascular inflammation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;44(3):335–9.
35. Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmitko P, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation.* 2003;107(13):1783–90.
36. Strawn WB, Richmond RS, Ann Tallant E, Gallagher PE, Ferrario CM. Renin-angiotensin system expression in rat bone marrow haematopoietic and stromal cells. *Br J Haematol.* 2004;126(1):120–6.
37. Ferrario CM. ACE2: more of Ang-(1-7) or less Ang II? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;20(1):1–6.
38. Raposo-Costa AP, Reis AM. O sistema renina-angiotensina no ovário. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2000;44(4):306–13.

39. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16(3):120–6.
40. Velloso LA, Folli F, Perego L, Saad MJ. The multi-faceted cross-talk between the insulin and angiotensin II signaling systems. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006;22(2):98–107.
41. Hsueh WA, Quinones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am J Cardiol.* 2003;92(4A):10J–17J.
42. Caglayan E, Blaschke F, Takata Y, Hsueh WA. Metabolic syndrome-interdependence of the cardiovascular and metabolic pathways. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5(2):135–42.
43. Lau T, Carlsson PO, Leung PS. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets. *Diabetologia.* 2004;47(2):240–8.
44. Verma S. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist. *Circulation.* 2002;105(5):546–9.
45. Reriani MK, Lerman LO, Lerman A. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors. *Biomark Med.* 2010;4(3):351–60.
46. Henry RM, Ferreira I, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Type 2 diabetes is associated with impaired endothelium-dependent, flow-mediated dilation, but impaired glucose metabolism is not; The Hoorn Study. *Atherosclerosis.* 2004;174(1):49–56.
47. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2005;23(1):7–17.
48. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257–65.
49. Akamatsu D, Sato A, Goto H, Watanabe T, Hashimoto M, Shimizu T, et al. Nitroglycerin-mediated vasodilatation of the brachial artery may predict long-term cardiovascular events irrespective of the presence of atherosclerotic disease. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(12):1266–74.
50. Huang AL, Silver AE, Shvenke E, Schopfer DW, Jahangir E, Titas MA, et al. Predictive value of reactive hyperemia for cardiovascular events in patients

- with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2007;27(10):2113–9.
51. Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y, Rodriguez C, Sciacca R, Di Tullio M, et al. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis.* 2007;192(1):197–203.
  52. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2007;115(18):2390–7.
  53. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2010;26(6):631–40.
  54. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension: fact or fancy? *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;32 Suppl 3:S41–7.
  55. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Nephrol.* 2000;13(3):205–10.
  56. Dogra G, Rich L, Stanton K, Watts GF. Endothelium-dependent and independent vasodilation studies at normoglycaemia in type I diabetes mellitus with and without microalbuminuria. *Diabetologia.* 2001;44(5):593–601.
  57. Charakida M, Masi S, Luscher TF, Kastelein JJ, Deanfield JE. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *Eur Hear J.* 2010;31(23):2854–61.
  58. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Hear J.* 2010;31(9):1142–8.
  59. Teixeira HNP, Mesquita ET, Ribeiro ML, Bazin AR, Mesquita CT, Teixeira MP, et al. Estudo da reatividade vascular em portadores de HIV com e sem uso de inibidor de protease. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(4):367–73.
  60. Izzo Jr. JL. Evaluation of arterial stiffness and central systolic pressure. In: Izzo Jr. JL, Sica DA, Black HR, editors. *Hypertension Primer.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 370–3.
  61. Milan A, Tosello F, Fabbri A, Vairo A, Leone D, Chiarlo M, et al. Arterial stiffness: from physiology to clinical implications. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2011;18(1):1–12.
  62. Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension.* 2001;38(3 Pt 2):581–7.

63. Gupta M, Honos GN, Velazquez EJ, Chung N, Oigman W, Maggioni AP. Evidence for the efficacy of ARBs across the cardiovascular continuum. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(5):1203–18.
64. Izzo Jr. JL, Mitchell GF. Aging and arterial structure-function relations. *Adv Cardiol.* 2007;44:19–34.
65. Tedesco M a, Natale F, Di Salvo G, Caputo S, Capasso M, Calabró R. Effects of coexisting hypertension and type II diabetes mellitus on arterial stiffness. *J Hum Hypertens.* 2004;18(7):469–73.
66. Laurent S, Cockcroft J, Bortel L Van, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness : methodological issues and clinical applications. *Stroke.* 2006;2588–605.
67. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318–27.
68. Bortolotto LA, Safar ME. Perfil da pressão arterial ao longo da árvore arterial e genética da hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2006;86(3):191–7.
69. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension.* 2001;38(3):434–8.
70. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension.* 2002;39(3):735–8.
71. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113(9):1213–25.
72. Mota-Gomez MA, Feitosa AM, Brandão MCB, Chaves H. Augmentation index - novo preditor de risco cardiovascular. *Rev Bras Hipertens.* 2006;13(1):63–4.
73. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BMW. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet.* 2007;369(9568):1208–19.
74. Cockcroft JR. ACE inhibition in hypertension: focus on perindopril. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007;7(5):303–17.
75. Mallareddy M, Parikh CR, Peixoto AJ. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on arterial stiffness in hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens.* 2006;8(6):398–403.
76. Shargorodsky M, Leibovitz E, Lubimov L, Gavish D, Zimlichman R. Prolonged treatment with the AT1 receptor blocker, valsartan, increases small and large

- artery compliance in uncomplicated essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15(12):1087–91.
77. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, Joannides R, Balkestein E, Katsahian S, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension*. 2006;48(1):80–6.
  78. 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(7160):703–13.
  79. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):412–9.
  80. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005;165(12):1410–9.
  81. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Hear J*. 2007;28(12):1462–536.
  82. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl):1–51.
  83. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575–85.
  84. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–20.
  85. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219.
  86. Grossman Y, Shlomai G, Grossman E. Treating hypertension in type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(15):2131–40.

87. Alessi A, Brandão AA, Coca A, Cordeiro AC, Cordeiro A, Nogueira A da R, et al. First Brazilian position on resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(1):576–85.
88. Alessi A, Bonfim AV, Brandão AA, Feitosa A, Amodeo C, Alves CR, et al. I Brazilian position statement on arterial hypertension and diabetes mellitus. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(6):491–501.
89. Barzilay JI, Davis BR, Pressel SL, Cutler JA, Einhorn PT, Black HR, et al. Long-term effects of incident diabetes mellitus on cardiovascular outcomes in people treated for hypertension: the ALLHAT Diabetes Extension Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(2):153–62.
90. Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens.* 2002;20(1):125–30.
91. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008/12/05 ed. 2008;359(23):2417–28.
92. Strippoli GFM, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ.* 2004;329(7470):828.
93. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Han F, Li X, He X, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality, Cardiovascular Deaths, and Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(5):773–85.
94. Wu H-Y, Huang J-W, Lin H-J, Liao W-C, Peng Y-S, Hung K-Y, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f6008.
95. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboratio. *Eur Heart J.* 2013;34(39):3035–87.
96. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547–59.
97. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2004;351(19):1952–61.

98. Savoia C, Schiffrin EL. Reduction of C-reactive protein and the use of anti-hypertensives. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(6):975–83.
99. Del Fiorentino A, Cianchetti S, Celi A, Dell’Omo G, Pedrinelli R. The effect of angiotensin receptor blockers on C-reactive protein and other circulating inflammatory indices in man. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):233–42.
100. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. Macrophage conditioned medium induces the expression of C-reactive protein in human aortic endothelial cells: potential for paracrine/autocrine effects. *Am J Pathol.* 2005;166(4):1265–71.
101. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1310–20.
102. Campbell DJ, Woodward M, Chalmers JP, Colman SA, Jenkins AJ, Kemp BE, et al. Prediction of myocardial infarction by N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide, C-reactive protein, and renin in subjects with cerebrovascular disease. *Circulation.* 2005;112(1):110–6.
103. Ridker PM. High-Sensitivity C-Reactive Protein : Potential Adjunct for Global Risk Assessment in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Paul M. Ridker *Circulation* 2001;103;1813-1818.
104. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gomez-Sanchez L, Rodriguez-Sanchez E, et al. Relationships between high-sensitive C-reactive protein and markers of arterial stiffness in hypertensive patients. Differences by sex. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:37.
105. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 Suppl):1–51.
106. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2889–934.
107. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011;217(1):3–46.
108. Bayorh MA, Ganafa AA, Eatman D, Walton M, Feuerstein GZ. Simvastatin and losartan enhance nitric oxide and reduce oxidative stress in salt-induced hypertension. *Am J Hypertens.* 2005;18(11):1496–502.

109. Koh KK, Quon MJ, Lee Y, Han SH, Ahn JY, Chung WJ, et al. Additive beneficial cardiovascular and metabolic effects of combination therapy with ramipril and candesartan in hypertensive patients. *Eur Hear J*. 2007;28(12):1440–7.
110. Galle J, Schwedhelm E, Pinnetti S, Böger RH, Wanner C. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(10):3174–83.
111. Nakayama S, Watada H, Mita T, Ikeda F, Shimizu T, Uchino H, et al. Comparison of effects of olmesartan and telmisartan on blood pressure and metabolic parameters in Japanese early-stage type-2 diabetics with hypertension. *Hypertens Res*. 2008;31(1):7–13.
112. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, et al. Vascular and metabolic effects of combined therapy with ramipril and simvastatin in patients with type 2 diabetes. *Hypertension*. 2005;45(6):1088–93.
113. Rosei EA, Rizzoni D, Muiesan ML, Sleiman I, Salvetti M, Monteduro C, et al. Effects of candesartan cilexetil and enalapril on inflammatory markers of atherosclerosis in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Hypertens*. 2005;23(2):435–44.
114. Schram MT, van Ittersum FJ, Spoelstra-de Man A, van Dijk RAJM, Schalkwijk CG, Ijzerman RG, et al. Aggressive antihypertensive therapy based on hydrochlorothiazide, candesartan or lisinopril as initial choice in hypertensive type II diabetic individuals: effects on albumin excretion, endothelial function and inflammation in a double-blind, randomized c. *J Hum Hypertens*. 2005;19(6):429–37.
115. Bruno RM, Penno G, Daniele G, Pucci L, Lucchesi D, Stea F, et al. Type 2 diabetes mellitus worsens arterial stiffness in hypertensive patients through endothelial dysfunction. *Diabetologia*. 2012;55(6):1847–55.
116. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III27–32.
117. Li S, Wu Y, Yu G, Xia Q, Xu Y. Angiotensin II receptor blockers improve peripheral endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(3):e90217.
118. Shahin Y, Khan JA, Samuel N, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on endothelial dysfunction: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2011;216(1):7–16.
119. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, Kardasz I, Huang Y, Taddei S, et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension*. 2003;41(6):1281–6.



120. Trevelyan J, Needham EWA, Morris A, Mattu RK. Comparison of the effect of enalapril and losartan in conjunction with surgical coronary revascularisation versus revascularisation alone on systemic endothelial function. *Heart*. 2005;91(8):1053–7.
121. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Koh Y, et al. Distinct vascular and metabolic effects of different classes of anti-hypertensive drugs. *Int J Cardiol*. 2010;140(1):73–81.
122. Souza-Barbosa LA, Ferreira-Melo SE, Ubaid-Girioli S, Arantes Nogueira E, Yugar-Toledo JC, Moreno H. Endothelial vascular function in hypertensive patients after renin-angiotensin system blockade. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8(11):803–9; quiz 810–1.
123. Hornig B, Landmesser U, Kohler C, Ahlersmann D, Spiekermann S, Christoph A, et al. Comparative effect of ace inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary artery disease: role of superoxide dismutase. *Circulation*. 2001;103(6):799–805.
124. Yavuz D, Koç M, Toprak A, Akpınar I, Veliöğlü A, Deyneli O, et al. Effects of ACE inhibition and AT1-receptor antagonism on endothelial function and insulin sensitivity in essential hypertensive patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2003;4(3):197–203.
125. Sozen AB, Kayacan MS, Tansel T, Celebi A, Kudat H, Akkaya V, et al. Drugs with blocking effects on the renin-angiotensin-aldosterone system do not improve endothelial dysfunction long-term in hypertensive patients. *J Int Med Res*. 37(4):996–1002.
126. Flammer AJ, Hermann F, Wiesli P, Schwegler B, Chenevard R, Hurlimann D, et al. Effect of losartan, compared with atenolol, on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Hypertens*. 2007;25(4):785–91.
127. Yilmaz MI, Carrero JJ, Martín-Ventura JL, Sonmez A, Saglam M, Celik T, et al. Combined therapy with renin-angiotensin system and calcium channel blockers in type 2 diabetic hypertensive patients with proteinuria: effects on soluble TWEAK, PTX3, and flow-mediated dilation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(7):1174–81.
128. Jung AD, Kim W, Park SH, Park JS, Cho SC, Hong SB, et al. The effect of telmisartan on endothelial function and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Korean Circ J*. 2009;39(5):180–4.
129. Wago T, Yoshimoto T, Akaza I, Tsuchiya K, Izumiyama H, Doi M, et al. Improvement of endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes after treatment with telmisartan. *Hypertens Res*. 2010;33(8):796–801.
130. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose

- intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106(16):2085–90.
131. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):636–46.
  132. Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MADH, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113(5):657–63.
  133. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113(5):664–70.
  134. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012;221(1):18–33.
  135. Ali K, Rajkumar C, Fantin F, Schiff R, Bulpitt CJ. Irbesartan improves arterial compliance more than lisinopril. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(4):587–92.
  136. Rehman A, Ismail SB, Naing L, Roshan TM, Rahman ARA. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonism and converting enzyme inhibition. A comparative study among malay hypertensive subjects with a known genetic profile. *Am J Hypertens*. 2007;20(2):184–9.
  137. Mahmud A, Feely J. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition. *Am J Hypertens*. 2002;15(4 Pt 1):321–5.
  138. Spoelstra-de Man AME, van Ittersum FJ, Schram MT, Kamp O, van Dijk RAJM, Ijzerman RG, et al. Aggressive antihypertensive strategies based on hydrochlorothiazide, candesartan or lisinopril decrease left ventricular mass and improve arterial compliance in patients with type II diabetes mellitus and hypertension. *J Hum Hypertens*. 2006;20(8):599–611.
  139. Rajzer M, Klocek M, Kawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16(6):439–44.
  140. Rajzer M, Klocek M, Kawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16(6):439–44.
  141. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588–605.

142. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1865–71.
143. Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, Mirenda V, Kandra A, Botha J, et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension*. 2008;51(6):1617–23.
144. Asmar R, Gosse P, Topouchian J, N'tela G, Dudley A, Shepherd GL. Effects of telmisartan on arterial stiffness in Type 2 diabetes patients with essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2002;3(3):176–80.
145. Asmar R. Effect of telmisartan on arterial distensibility and central blood pressure in patients with mild to moderate hypertension and Type 2 diabetes mellitus. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2001;2 Suppl 2:S8–11.
146. Endo A, Tsujita Y, Kuroda M, Tanzawa K. Inhibition of cholesterol synthesis in vitro and in vivo by ML-236A and ML-236B, competitive inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Eur J Biochem*. 1977;77(1):31–6.
147. Sarkar K, Sinha AK, Mehta JL. The role of statins in endothelial dysfunction in hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21(4):316–21.
148. De Sotomayor MA, Pérez-Guerrero C, Herrera MD, Jimenez L, Marín R, Marhuenda E, et al. Improvement of age-related endothelial dysfunction by simvastatin: effect on NO and COX pathways. *Br J Pharmacol*. 2005;146(8):1130–8.
149. Briasoulis A, Agarwal V, Valachis A, Messerli FH. Antihypertensive effects of statins: a meta-analysis of prospective controlled studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(5):310–20.
150. Drapala A, Sikora M, Ufnal M. Statins, the renin-angiotensin-aldosterone system and hypertension - a tale of another beneficial effect of statins. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014;15(3):250–8.
151. Straznicky NE, Howes LG, Lam W, Louis WJ. Effects of pravastatin on cardiovascular reactivity to norepinephrine and angiotensin II in patients with hypercholesterolemia and systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1995;75(8):582–6.
152. Sim JS, Dick JBC, Struthers AD. Statin therapy increases vascular sensitivity to angiotensin II in hypercholesterolaemic patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2004;5(3):109–13.
153. Nickenig G, Bäumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhövel F, Böhm M. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation*. 1999;100(21):2131–4.

154. Sugimoto K-I, Fujimura A. Different effects of simvastatin and pravastatin on adrenal sensitivity to angiotensin II. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56(6):696–7.
155. Cohn JN, Wilson DJ, Neutel J, Houston M, Weinberger MH, Grimm R, et al. Coadministered amlodipine and atorvastatin produces early improvements in arterial wall compliance in hypertensive patients with dyslipidemia. *Am J Hypertens*. 2009;22(2):137–44.
156. Nakamura T, Ushiyama C, Hirokawa K, Osada S, Shimada N, Koide H. Effect of cerivastatin on urinary albumin excretion and plasma endothelin-1 concentrations in type 2 diabetes patients with microalbuminuria and dyslipidemia. *Am J Nephrol*. 21(6):449–54.
157. Hommel E, Andersen P, Gall MA, Nielsen F, Jensen B, Rossing P, et al. Plasma lipoproteins and renal function during simvastatin treatment in diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 1992;35(5):447–51.
158. Fogari R, Derosa G, Lazzari P, Zoppi A, Fogari E, Rinaldi A, et al. Effect of amlodipine-atorvastatin combination on fibrinolysis in hypertensive hypercholesterolemic patients with insulin resistance. *Am J Hypertens*. 2004;17(9):823–7.
159. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P, Puddu L, Secchi G, Calvia P, et al. Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment. *Diabetes Care*. 1997;20(12):1891–5.
160. Balletshofer BM, Goebbel S, Rittig K, Enderle M, Schmölder I, Wascher TC, et al. Intense cholesterol lowering therapy with a HMG-CoA reductase inhibitor does not improve nitric oxide dependent endothelial function in type-2-diabetes--a multicenter, randomised, double-blind, three-arm placebo-controlled clinical trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005;113(6):324–30.
161. Spósito AC, Mansur AP, Coelho OR, Nicolau JC, Ramires JA. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *Am J Cardiol*. 1999;83(10):1497–9, A8.
162. Mancia G, Parati G, Revera M, Bilo G, Giuliano A, Veglia F, et al. Statins, antihypertensive treatment, and blood pressure control in clinic and over 24 hours: evidence from PHYLLIS randomised double blind trial. *BMJ*. 2010;340:c1197.
163. Koh KK, Son JW, Ahn JY, Kim DS, Jin DK, Kim HS, et al. Simvastatin combined with ramipril treatment in hypercholesterolemic patients. *Hypertension*. 2004;44(2):180–5.

164. Zhang L, Gong D, Li S, Zhou X. Meta-analysis of the effects of statin therapy on endothelial function in patients with diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2012;223(1):78–85.
165. Beishuizen ED, Tamsma JT, Jukema JW, van de Ree MA, van der Vijver JCM, Meinders AE, et al. The effect of statin therapy on endothelial function in type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1668–74.
166. Van Venrooij F V, van de Ree MA, Bots ML, Stolk RP, Huisman M V, Banga JD. Aggressive lipid lowering does not improve endothelial function in type 2 diabetes: the Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2002;25(7):1211–6.
167. Tan KCB, Chow WS, Tam SCF, Ai VHG, Lam CHL, Lam KSL. Atorvastatin lowers C-reactive protein and improves endothelium-dependent vasodilation in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):563–8.
168. Tantikosoom W, Thinkhamrop B, Kiatchusakul S, Jarernsirinornkul N, Srinakaran J, Ojongpian S. Randomized trial of atorvastatin in improving endothelial function in diabetics without prior coronary disease and having average cholesterol level. *J Med Assoc Thai*. 2005;88(3):399–406.
169. Kanaki AI, Sarafidis PA, Georgianos PI, Kanavos K, Tziolas IM, Zebekakis PE, et al. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. *Am J Hypertens*. 2013;26(5):608–16.
170. Williams B, Lacy PS, Cruickshank JK, Collier D, Hughes AD, Stanton A, et al. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study. *Circulation*. 2009;119(1):53–61.
171. Fassett RG, Robertson IK, Ball MJ, Geraghty DP, Sharman JE, Coombes JS. Effects of atorvastatin on arterial stiffness in chronic kidney disease: a randomised controlled trial. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(3):235–41.
172. Raison J, Rudnichi A, Safar ME. Effects of atorvastatin on aortic pulse wave velocity in patients with hypertension and hypercholesterolaemia: a preliminary study. *J Hum Hypertens*. 2002;16(10):705–10.
173. Farrar DJ, Bond MG, Riley WA, Sawyer JK. Anatomic correlates of aortic pulse wave velocity and carotid artery elasticity during atherosclerosis progression and regression in monkeys. *Circulation*. 1991;83(5):1754–63.
174. Farrar DJ, Green HD, Bond MG, Wagner WD, Gobbeé RA. Aortic pulse wave velocity, elasticity, and composition in a nonhuman primate model of atherosclerosis. *Circ Res*. 1978;43(1):52–62.

175. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2001;104(3):249–52.
176. Shige H, Dart A, Nestel P. Simvastatin improves arterial compliance in the lower limb but not in the aorta. *Atherosclerosis*. 2001;155(1):245–50.
177. Pirro M, Schillaci G, Mannarino MR, Savarese G, Vaudo G, Siepi D, et al. Effects of rosuvastatin on 3-nitrotyrosine and aortic stiffness in hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17(6):436–41.
178. Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Hall FC, Wallace SML, Brown J, McEniery CM, et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(9):852–8.

## **ANEXO A - Termo de consentimento livre e esclarecido**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO POR ESCRITO AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAR DE UM PROJETO DE PESQUISA**

Projeto de Pesquisa: COMPARAÇÃO ENTRE LOSARTANA E BENAZEPRILA EM PACIENTES DIABÉTICOS COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NÃO CONTROLADA PELO USO DE ANLÓDIPINO: EFEITOS SOBRE O CORAÇÃO, A RIGIDEZ VASCULAR E A FUNÇÃO ENDOTELIAL

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Endereço: Av. Boulevard 28 de setembro, 77 – sala 329 – Hospital Universitário Pedro Ernesto – Vila Isabel – Rio de Janeiro.

Telefone: (21) 2868-8484.

Pesquisadores: César Romaro Pozzobon, Márcia Ladeira, Mário Fritsch Neves, Ricardo Bedirian, Ronaldo Altenburg Gismondi, Wille Oigman.

Você está sendo convidado para participar de um estudo de pesquisa. Antes de decidir participar, é importante que você compreenda porque a pesquisa está sendo feita, quais as etapas do estudo e os possíveis benefícios, riscos e desconfortos que pode haver. Leia com calma as informações abaixo e converse com seu médico esclarecendo todas as dúvidas que tiver. O seu médico do estudo discutirá estas informações com você e, se necessário, fornecerá mais informações que não estão contidas neste documento. Não tenha pressa em tomar uma decisão quanto à participação. Se depois de ler e compreender todas as informações, você decidir participar, favor assinar o termo de consentimento no local indicado. Você receberá uma cópia deste documento de consentimento.

1) Por que esta pesquisa está sendo feita?

A “pressão alta”, chamada de hipertensão arterial, é uma das doenças mais comuns no mundo. Se não for tratada, pode prejudicar a função vascular e levar a acidente vascular cerebral (“derrame”), infarto do coração, insuficiência renal, entre outros problemas. Felizmente, com o uso correto da medicação, é possível reduzir os níveis de pressão arterial e, com isso, reduzir a chance destes problemas ocorrerem.

Há várias medicações diferentes para controle da pressão arterial, cada qual com uma “forma de agir” própria. Há dúvidas sobre qual destas medicações seria a melhor. Neste estudo estamos comparando duas medicações, a benazeprila e a losartana, e seu efeito sobre a pressão arterial e a função vascular.

2) Estas medicações são experimentais?

Não. Ambas as medicações já foram liberadas pelo governo e estão disponíveis para venda nas farmácias. O que estamos estudando é a comparação entre elas e o efeito específico sobre a função cardiovascular e renal. Os tratamentos propostos nesse estudo não são os únicos existentes para tratar sua condição. Existem outros medicamentos disponíveis para sua doença que podem ser discutidos com o médico da pesquisa.

3) O que acontecerá se eu quiser participar?

Você será encaminhado para acompanhamento com a equipe de pesquisa. Ela é composta por médicos, nutricionistas e técnicos em saúde. Você será submetido à consulta médica e coletará exames de sangue. Além disso, serão agendados exames específicos para avaliar a função cardiovascular.

4) E se eu NÃO quiser participar?

Você continuará seu acompanhamento médico tradicional no ambulatório de clínica médica da Policlínica Piquet Carneiro, da UERJ. Não há nenhum tipo de prejuízo por se recusar a participar da pesquisa.

5) E se, após iniciar a pesquisa, eu me arrepender?

O paciente pode desistir de participar em qualquer momento do estudo. É só comunicar à equipe de pesquisadores. Após a assinatura do termo de desistência, você será encaminhado para continuar seu acompanhamento médico tradicional no ambulatório de clínica médica da Policlínica Piquet Carneiro, da UERJ.

6) Quais exames serão realizados ?

- Coleta de exames de sangue e urina para análise.
- Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA): É um método capaz de verificar repetidas vezes a pressão arterial em um período completo de 24 horas/dia, dando informações sobre a pressão arterial durante o dia todo e em condições normais da vida. As medições são em geral indolores, no entanto podem ser desconfortáveis algumas vezes quando a braçadeira infla. Uma medição é feita automaticamente a cada 20 minutos. Você terá que preencher um diário com a hora em que você acorda e que vai dormir e que deverá ser entregue na visita ao médico da pesquisa junto com o equipamento. Para este exame, você deverá ir dois dias seguidos no hospital: um para colocação e outro para retirada.
- Avaliação da velocidade de onda de pulso: neste aparelho, o médico utilizará uma pequena placa de metal, do tamanho de uma moeda, que será colocada sobre a pele do pescoço, do punho e da região da virilha. Ela irá avaliar o pulso dos vasos sanguíneos nesta localização. O resultado informa o grau de rigidez da parede destes vasos. Quanto mais rígido, mais “doente” o vaso. Não há cortes nem dor pelo exame. Ele não fura, não queima, não dá choque nem corta a pele.
- Avaliação do “índice de incremento do pulso”: neste aparelho, o médico coloca um pequeno transdutor, semelhante a uma caneta, no seu punho. Este equipamento irá analisar



o formato do seu pulso e medir valores que têm relação com a rigidez do vaso sanguíneo. Não há cortes nem dor pelo exame. Ele não fura, não queima nem corta a pele.

- Avaliação da tonometria arterial periférica: um pequeno transdutor, no formato de um dedo de luva, é colocado no dedo indicador de cada mão. Em um dos braços, é colocado um aparelho de medir a pressão, que é insuflado em valores mais altos que a pressão arterial durante 5 minutos, e depois esvaziado. Os resultados informarão sobre o funcionamento dos pequenos vasos sanguíneos. Não há cortes. Ele não fura, não queima nem corta a pele. Durante o período de insuflação do aparelho de pressão, por 5 minutos, pode haver dormência naquele braço, que reverte totalmente no fim do exame.
- Dilatação da artéria braquial: Um aparelho de ultrassom é utilizado para examinar a artéria braquial, na altura do cotovelo. Um aparelho comum de medir pressão é colocado no braço direito, insuflado por 5 minutos, e depois esvaziado. A artéria é visualizada no ultrassom antes, durante e depois de inflar o aparelho de pressão, e os resultados são comparados entre si. Não há cortes. Ele não fura, não queima nem corta a pele. Durante o período de insuflação do aparelho de pressão, por 5 minutos, pode haver dormência naquele braço, que reverte totalmente no fim do exame.
- Ecocardiograma transtorácico: é o exame de ultrassom do coração, para analisar seu tamanho, a espessura do músculo cardíaco, seu funcionamento, as válvulas, os fluxos de sangue. Não há cortes nem dor pelo exame. Ele não fura, não queima nem corta a pele. Os exames de ultrassom não usam radiação.
- Ultrassonografia de carótidas: é um exame de ultrassom que avalia as artérias do pescoço que levam o sangue para o cérebro. Será medida a espessura das paredes destas artérias. Ele não fura, não queima nem corta a pele.
- Ultrassonografia de artérias renais: é um exame de ultrassom que avalia as artérias e a circulação dentro dos rins. Ele não fura, não queima nem corta a pele.

7) Quais as etapas da pesquisa?

Etapas A: Após concordar em participar, você será consultado no Hospital Universitário Pedro Ernesto. Sua pressão arterial, seu peso e altura serão conferidos. Exames de sangue e urina serão coletados. A seguir, o seu médico irá dar orientações sobre a mudança nos remédios da pressão arterial: eles serão substituídos por anlodipino 5 mg por dia. Não haverá nenhuma mudança nos remédios para diabetes. Nova consulta será marcada em 6 semanas.

Etapas B (6ª semana): Nova consulta. Sua pressão arterial será medida e há 3 opções:

- a) Sua pressão arterial está controlada, isto é, abaixo 130 x 80 mmHg: você continuará com anlodipino e retornará para acompanhamento tradicional no ambulatório da Policlínica Piquet Carneiro.

b) Sua pressão arterial está acima de 130 x 80 e abaixo de 180 x 110 mmHg: você receberá além do anlodipino mais uma das novas medicações, que pode ser losartana 50 mg ou benazeprila 10 mg por dia. Deverá utilizá-la por 4 semanas. Os exames que descrevemos no item 6 serão agendados para serem realizados no Hospital Universitário Pedro Ernesto.

c) Sua pressão arterial 180 x 110 mmHg ou maior: você será orientado quais novas medicações utilizará e retornará para acompanhamento tradicional no ambulatório da Policlínica Piquet Carneiro.

Etapa C (10ª semana): consulta para medir a pressão arterial. Sua pressão arterial será medida e há 2 opções:

a) Sua pressão arterial está controlada, isto é, abaixo 130 x 80 mmHg: você continuará com as medicações e retornará após 4 semanas.

b) Sua pressão arterial está acima de 130 x 80: a dose das medicações será dobrada. Você retornará após 4 semanas.

Etapa D (14ª semana): consulta para medir a pressão arterial. Sua pressão arterial será medida e há 2 opções:

a) Sua pressão arterial está controlada, isto é, abaixo 130 x 80 mmHg: você continuará com as medicações e retornará após 4 semanas.

b) Sua pressão arterial está acima de 130 x 80: Será iniciada uma terceira medicação, a hidroclorotiazida, na dose de 12,5 mg/dia. Você retornará após 4 semanas.

Etapa E (18ª semana): Nova consulta. Sua pressão arterial será medida. Os exames que descrevemos no item 6 serão agendados para serem realizados no Hospital Universitário Pedro Ernesto. É o final do estudo, e você receberá orientações de quais medicações deve continuar utilizando e retornará para acompanhamento tradicional no ambulatório da Policlínica Piquet Carneiro.

**Outras Informações Importantes:**

- Não interrompa nem modifique suas medicações sem avisar ao seu médico.
- Em caso de emergências, dirija-se à unidade hospitalar ou de pronto-atendimento (UPA) mais próximo da sua casa e avise assim que possível à equipe de pesquisa.
- Todos os exames serão realizados de modo gratuito.
- É importante que você diga ao seu médico da pesquisa sobre qualquer outro medicamento que você tome desde antes do estudo, porque alguns deles podem ser proibidos durante o estudo. Se você precisar tomar outros medicamentos durante o estudo, você deve informar imediatamente ao seu médico da pesquisa para que ele verifique se e como eles podem ser associados aos tratamentos do estudo.
- Você não terá que limitar seu estilo de vida normal ou suas atividades enquanto estiver participando do estudo.

- Você pode ser um doador de sangue.
- Você não pode participar de outro estudo clínico ao mesmo tempo em que este.
- Assim como todos os medicamentos, existe a possibilidade de que os tratamentos de estudo causem alguns efeitos colaterais. Geralmente eles são leves e não freqüentes e podem ser resolvidos com a interrupção do tratamento. É provável que você não apresente efeitos colaterais, mas é possível que apresente um ou alguns dos efeitos a seguir: sonolência, tontura, dor de cabeça, palpitações, rubor (vermelhidão na face), sensação de pressão baixa, falta de ar, tosse, irritações na pele, cansaço, edema periférico e facial (inchaço nas pernas e no rosto). Toda precaução será tomada e você é encorajado a relatar ao seu médico da pesquisa qualquer coisa que o incomode. Caso isso aconteça, o seu médico da pesquisa pode considerar necessária a realização de testes adicionais (como exames de sangue, por exemplo).
- Se você concluir ou se retirar do estudo, mas tenha tido um evento adverso (ou efeito colateral) não resolvido na última visita do estudo, o médico da pesquisa pode entrar em contato com você para garantir o acompanhamento até a resolução do evento. Se você apresentar um evento adverso mesmo depois da última visita do estudo, o médico da pesquisa também poderá entrar em contato com você. Em caso de retirada prematura do estudo, qualquer informação coletada até o momento de retirada será utilizada.
- Os medicamentos usados neste estudo são contra-indicados durante a gravidez e amamentação. Qualquer mulher que descubra que ficou grávida durante sua participação no estudo deve informar imediatamente ao seu médico da pesquisa.
- Você será informado caso novos tratamentos ou alguma nova informação sobre os tratamentos do estudo forem disponibilizados os quais possam influenciar na sua decisão de continuar no estudo. Caso decida se retirar, o médico da pesquisa tomará as providências em relação aos seus cuidados médicos.
- O médico da pesquisa pode avaliar que sua continuação no estudo não é mais adequada para você e assim, você será retirado (por exemplo gravidez, controle inadequado da pressão, efeitos colaterais, ...).
- Após o término do estudo, o seu médico da pesquisa decidirá qual será o melhor tratamento para você.
- Caso o estudo seja interrompido antes do tempo previsto, as razões relacionadas a esta decisão deverão ser analisadas pelo Comitê de Ética da Instituição onde você está sendo atendido que deverá aprová-las antes da interrupção do mesmo. Somente casos relacionados a condições que poderiam colocar sua saúde em risco se você continuasse a participar do estudo podem ser interrompidos sem análise prévia pelo Comitê. Mesmo nesse caso, o Comitê de Ética deve ser comunicado logo que possível sobre essa interrupção.

**Direitos pela participação no estudo:** você entende que a participação deste estudo é voluntária e que se decidir não participar, você não sofrerá nenhuma penalidade ou perda de benefícios aos quais teria direito fora deste estudo. Se você resolver participar, poderá mudar de idéia sobre continuar no estudo, e poderá deixar o estudo a qualquer momento. Você entende que terá de informar o médico do estudo sobre esta decisão imediatamente. Você está ciente de que tal decisão de sua parte não terá nenhuma influência sobre a disponibilidade de cuidados médicos futuros ou outros benefícios aos quais você, de outra forma, teria direito fora deste estudo. Você entende que poderão ser solicitadas as avaliações de acompanhamento da visita final caso opte por se retirar deste estudo.

**Confidencialidade:** você está ciente de que todos os registros médicos e materiais de pesquisa que poderiam identificá-lo(a) serão mantidos confidenciais e que, na extensão do que é permitido pelas leis e/ou regulamentos aplicáveis, não estarão disponíveis publicamente. Você compreende que se os resultados deste estudo forem publicados na literatura médica, a sua identidade não será revelada. Com a assinatura deste formulário, você concede a sua permissão para que os registros médicos originais sobre você sejam disponibilizados para revisão aos representantes de órgãos regulamentadores aplicáveis e outras agências governamentais, comitês de ética em pesquisa que aprovaram esta pesquisa, e a outros médicos, enfermeiras, ou pessoas da equipe envolvidas neste estudo. A revisão destes registros médicos poderá ser feita em respeito a este estudo e qualquer pesquisa futura que venha a ser conduzida em relação a ele. Estes registros estarão disponíveis, conforme foi descrito acima, mesmo que você se retire do estudo. Com a assinatura deste formulário, você autoriza a coleta, o relato e a transferência de seus dados pessoais e amostras dentro e fora do Brasil para fins de pesquisa médica ou saúde.

O Comitê de Ética do em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (localizado na Av. 28 de Setembro, 77, térreo, Rio de Janeiro - telefone 25876353) e as Autoridades Competentes aprovaram esse estudo.

Em caso de dúvidas sobre o estudo ou os produtos do estudo, favor entrar em contato com o Dr Ronaldo Gismondi, ou algum dos outros pesquisadores, pelo telefone (21) 2868-8484.

Eu, \_\_\_\_\_ (nome em letra de forma) \_\_\_\_\_ li ou leram para mim,

em linguagem compreensível, as informações apresentadas. O conteúdo e o significado destas informações foram completamente explicados. Tive ampla oportunidade para fazer perguntas e recebi respostas que satisfizeram completamente todas as questões. Se eu não participar ou interromper a minha participação neste estudo, não serei penalizado e não desistirei de meus direitos legais. Com isto, eu me apresento voluntariamente para participar

deste estudo. Declaro que recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido para os meus próprios registros.

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Nome da pessoa que apresentou o TCLE: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Nome da Testemunha \*: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

(A assinatura da testemunha é necessária quando o paciente for analfabeto e /ou assinar com impressão datiloscópica).

**ANEXO B - Autorização do comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário  
Pedro Ernesto da Uerj**

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro

**PROJETO DE PESQUISA**

**Título:** COMPARAÇÃO ENTRE LOSARTANA E BENAZEPRIL EM PACIENTES DIABÉTICOS COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NÃO CONTROLADA PELO USO DE ANLODIPINO: EFEITOS SOBRE O CORAÇÃO, A RIGIDEZ VASCULAR E A FUNÇÃO ENDOTELIAL.

**Pesquisador:** Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi

**Versão:** 1

**Instituição:** Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

**CAAE:** 01539612.6.0000.5259

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**Número do Parecer:** 20406

**Data da Relatoria:** 24/04/2012

**Apresentação do Projeto:**

apresentação adequada

**Objetivo da Pesquisa:**

objetivos claros e concisos

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

adequado

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

nenhum comentário

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

documentos completos. TCLE claro e bem explicados os procedimentos.

**Recomendações:**

nenhuma

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

sem pendências, projeto aprovado

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**ANEXO C - Aprovação do “Artigo 1” para publicação no Journal Of The Renin-angiotensin-aldosterone System**



Ronaldo Gismondi <ronaldogismondi@gmail.com>

---

**Publication Fee Paid JRAAS-2014-0091.R1**

---

jra.pra@sagepub.com <jra.pra@sagepub.com>  
Para: ronaldogismondi@gmail.com

7 de janeiro de 2015 21:46

07-Jan-2015

Dear Dr. Ronaldo Gismondi,

Thank you for submitting the payment for your accepted manuscript to the Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.

Once all the text and figure files have been checked, your paper will be exported to our Production department. You will receive proofs in due course which you should check thoroughly and quickly.

Thank you for choosing Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System

Sincerely,  
Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System Editorial Office

**ANEXO D - Comprovante de submissão do "Artigo 2" ao periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia**

Assunto **Publicação de Artigos - 6759**  
De Arquivos Brasileiros de Cardiologia <abc@cardiol.br>  
Para <ronaldo@floralia.com.br>  
Cópia <abc@cardiol.br>  
Data 26.01.2015 08:55



---

Prezado(a) Dr(a). RONALDO ALTENBURG ODEBRECHT CURI GISMONDI

Seu manuscrito "Bloqueio do sistema renina-angiotensina associado a estatina melhora a função endotelial em diabéticos" foi recebido pelos Arquivos Brasileiros de Cardiologia. No entanto, será necessário proceder algumas adequações:

- Redução do número total de palavras (limite de 5000 palavras).

As "Normas para Publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia" encontram-se no endereço [http://publicacoes.cardiol.br/pub\\_abc/autor/pdf/NORMAS-Port.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/NORMAS-Port.pdf).

E o "Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC" em [http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/normas/pdf/manual\\_de\\_formatacao\\_abc.pdf](http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/normas/pdf/manual_de_formatacao_abc.pdf).

Por favor, envie essas correções para o endereço: [abc@cardiol.br](mailto:abc@cardiol.br) colocando o número de seu artigo preenchido no campo "assunto". Para promover essas alterações, lhe será concedido período de 10 (dez) dias. Vencido esse prazo, o manuscrito será automaticamente cancelado.

Faculta-se ao autor a possibilidade de nova submissão após as devidas modificações conforme as "Normas para Publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia" e o "Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC".

Cordialmente,

Os Editores

Para entrar na área de autores do Sistema de Envio de Artigos clique no link: [http://publicacoes.cardiol.br/pub\\_abc/login\\_autor.asp](http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/login_autor.asp).