



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Faculdade de Ciências Médicas

Ricardo Bedirian

**Função diastólica e sua correlação com função endotelial em
pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos tratados com anlodipino
associado a benazepril ou losartana**

Rio de Janeiro
2016

Ricardo Bedirian

Função diastólica e sua correlação com função endotelial em pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos tratados com anlodipino associado a benazepril ou losartana

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

Orientadora: Prof.^a Dra. Marcia Bueno Castier

Rio de Janeiro

2016

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

B511 Beridian, Ricardo.
Função diastólica e sua correlação com função endotelial em pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos tratados com anlodipino associado a benazepril ou losartana/ Ricardo Bedirian. – 2016.
69 f.

Orientadora: Marcia Bueno Castier.

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

1. Hipertensão - Teses. 2. Diabetes mellitus Tipo 2. 3. Endotélio. - Teses. 4. Sistema renina-angiotensina - Teses. 5. Diástole. I. Castier, Marcia Bueno. 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

Ricardo Bedirian

Função diastólica e sua correlação com função endotelial em pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos tratados com anlodipino associado a benazepril ou losartana

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

Aprovada em 16 de fevereiro de 2016.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Marcia Bueno Castier (Orientadora)
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Denizar Vianna Araújo
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Alfredo de Souza Bomfim
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Elizabeth Silaid Muxfeldt
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof.^a Dra. Lilian Soares da Costa
Universidade Estácio de Sá

Rio de Janeiro

2016

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese aos meus alunos, pois o amor à arte de ensinar foi o grande estímulo para realizar meu doutorado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar à minha família, que ajudou a formar meu caráter e sempre me estimulou a estudar.

Agradeço a todos os amigos, que tiveram paciência e sempre me ouviram e estimularam durante o doutorado.

Agradeço à minha orientadora, Marcia Castier, pelas sempre lúcidas e precisas observações.

Agradeço a Mario Fritsch Neves, Wille Oigman e Ronaldo Gismondi por terem me acolhido no projeto e terem me dado todo o apoio necessário, e também aos companheiros de trabalho, Cesar Romaro Pozzobon e Marcia Cristina Ladeira.

Agradeço a toda equipe da Clínica Médica, em especial à Cláudia Madureira, que sempre nos auxiliou no projeto.

Por fim, agradeço ao Prof. Francisco Manes Albanesi Filho, que muito me auxiliou nas etapas iniciais de minha trajetória acadêmica e cujos valiosos conselhos sempre recordo.

Quem não sabe o que busca, não identifica o que acha.

Immanuel Kant

RESUMO

BEDIRIAN, Ricardo. **Função diastólica e sua correlação com função endotelial em pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos tratados com anlodipino associado a benazepril ou losartana.** 2016. 69 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Pacientes diabéticos tipo 2 possuem maior risco de doenças cardiovasculares, em especial quando há hipertensão arterial associada. A disfunção diastólica é uma das primeiras alterações cardíacas nestes pacientes e é possível que disfunção endotelial esteja envolvida na fisiopatologia desta. Fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina são importantes no tratamento de pacientes diabéticos e tem efeito favorável sobre as funções diastólica e endotelial. Há poucos estudos comparativos do efeito de anti-hipertensivos sobre a função diastólica em diabéticos tipo 2. O objetivo deste trabalho foi comparar a terapia combinada de anlodipino com losartana ou benazepril quanto aos seus efeitos sobre a função diastólica de pacientes diabéticos hipertensos e testar a correlação da função endotelial avaliada pela dilatação mediada por fluxo na artéria braquial com parâmetros ecocardiográficos de função diastólica. Trinta e quatro pacientes foram randomizados em dois grupos, sendo 18 para a combinação de losartana com anlodipino e 16 para benazepril com anlodipino, após um período de seis semanas apenas com anlodipino. Na ocasião da randomização e após 12 semanas de terapia anti-hipertensiva combinada, os pacientes foram submetidos a exames clínico, laboratorial e ultrassonográfico. Os grupos apresentaram diferença significativa do volume atrial indexado ao final do tratamento (losartana $30,2 \pm 7,7$ vs. benazepril $35,9 \pm 8,0$ ml/m², p: 0,044). Não houve diferença significativa da relação E/e' (losartana $8,97 \pm 1,59$ vs benazepril $9,27 \pm 2,38$, p: 0,589). Houve correlação da dilatação mediada por fluxo com a relação E/e' ao ecocardiograma (r = -0,340, p = 0,043). Pode-se concluir que a terapia combinada losartana-anlodipino teve um melhor efeito sobre as dimensões do átrio esquerdo que a terapia combinada benazepril-anlodipino em pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos e que há correlação entre índices de função diastólica e de função endotelial nestes pacientes.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Hipertensão. Endotélio. Função diastólica. Sistema renina-angiotensina.

ABSTRACT

BEDIRIAN, Ricardo. **Diastolic function and its correlation with endothelial function in type 2 diabetic hypertensive patients treated with amlodipine associated with benazepril or losartan.** 2016. 69 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Type 2 diabetic patients have increased risk of cardiovascular diseases, specially when there is associated arterial hypertension. Diastolic dysfunction is one of the first cardiac abnormalities in these patients and possibly endothelial dysfunction is involved on its pathophysiology. Drugs that act on rennin-angiotensin system are important in treating diabetic patients and has favorable effects on diastolic and endothelial functions. There are few comparative studies of antihypertensive drugs effects over diastolic function in type 2 diabetic patients. The aim of this study was to compare combined therapy of amlodipine with losartan or benazepril effects over diastolic function in diabetic hypertensive patients and test the correlation between endothelial function, assessed by flow-mediated dilatation at brachial artery, with echocardiographic parameters of diastolic function. Thirty-four patients were randomized into two groups, 18 for the combination of losartan and amlodipine and 16 for benazepril with amlodipine, after a six weeks washout period only with amlodipine. At the time of randomization and after twelve weeks of combined therapy, the patients were submitted to clinical, laboratory and ultrasound evaluation. The groups showed left atrial indexed volume significant difference at the end of combined treatment period (losartan 30.2 ± 7.7 vs. benazepril 35.9 ± 8.0 ml/m², p: 0.044). There were no significant E/e' ratio difference (losartan 8.97 ± 1.59 vs benazepril 9.27 ± 2.38 , p: 0.589). There were correlation of flow-mediated dilatation with E/e' ratio on echocardiography (r = -0.340, p = 0.043). The combined losartan-amlodipine therapy had a better effect on left atrial dimensions than combined benazepril-amlodipine therapy in type 2 diabetic hypertensive patients and that there was correlation between diastolic and endothelial function indexes in these patients.

Keywords: Diabetes mellitus. Hypertension. Endothelium. Diastolic function. Renin-angiotensin system.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Vias de formação da angiotensina	21
Figura 2 –	Fases do estudo	25
Figura 3 –	Dilatação mediada por fluxo na artéria braquial direita.....	28
Figura 4 –	Mudança de categoria de função diastólica por grupo	35

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Pressão arterial nos grupo por esquema antihipertensivo, basal e após 12 semanas de tratamento	33
Gráfico 2 –	Varição do volume atrial esquerdo indexado nos grupos por esquema antihipertensivo	36
Gráfico 3 –	Massa ventricular esquerda indexada por grupo esquema antihipertensivo, basal e após 12 semanas de tratamento	37
Gráfico 4 –	Dilatação Mediada por Fluxo máxima na artéria braquial direita, por grupo esquema antihipertensivo, basal e após 12 semanas de tratamento	38
Gráfico 5 –	Dilatação mediada por fluxo na artéria braquial, por grupos de função diastólica	39
Gráfico 6 –	Correlação entre a dilatação mediada por fluxo máxima na artéria braquial e a relação E/e'	42
Gráfico 7 –	Correlação entre a dilatação mediada por fluxo máxima na artéria braquial e a velocidade da onda e' no anel mitral lateral ..	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características basais dos grupos por uso de fármaco	32
Tabela 2 – Uso prévio de medicações por grupo, antes da inclusão no estudo	33
Tabela 3 – Parâmetros de função diastólica ao Doppler pulsado e tecidual.....	34
Tabela 4 – Categoria de função diastólica por grupo	35
Tabela 5 - Comparação dos grupos de pacientes com função diastólica normal e anormal	39
Tabela 6 – Parâmetros ecocardiográficos em pacientes com função diastólica normal e anormal	40
Tabela 7 – Correlação entre a dilatação mediada por fluxo máxima e parâmetros de função diastólica	41
Tabela 8 – Estudos com efeitos de fármacos que atuam no SRAA sobre desfechos cardiovasculares.....	45
Tabela 9 – Estudos correlacionando diástole e função endotelial.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCOMPLISH	<i>Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension</i>
ADVANCE	<i>Action in Diabetes and Vascular Disease</i>
AE	Átrio esquerdo
AO	Raiz da aorta
AVE	Acidente vascular encefálico
BCC	Bloqueadores dos canais de cálcio
BRA	Bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina
CALM II	<i>Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria</i>
CAPPP	<i>Captopril Prevention Project</i>
DA	Função diastólica anormal
DCV	Doenças cardiovasculares
DD	Disfunção diastólica
DDVE	Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
DE	Disfunção endotelial
DM	Diabetes mellitus
DMF	Dilatação mediada por fluxo
DN	Função diastólica normal
DP	Desvio-padrão
DSVE	Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo
EDHF	Fator hiperpolarizante derivado do endotélio
ET1	Endotelina 1
FA	Fibrilação atrial
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HOPE	<i>Heart Outcomes Prevention Evaluation</i>
HOT	<i>Hypertension Optimal Treatment</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina

IMC	Índice de massa corporal
IMT	Espessura médio-intimal da carótida
IPM	Índice de performance miocárdica
LIFE	<i>Losartan Intervention For Endpoint Reduction In Hypertension</i>
MAPK	Proteína quinase mitogenoativada
MVE	Massa do ventrículo esquerdo
ONTARGET	<i>Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial</i>
PA	Pressão arterial
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinase
PPVE	Espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo
SIV	Espessura diastólica do septo interventricular
SPECT	<i>Single photon emission computed tomography</i>
SPSS	<i>Statistical package for social sciences</i>
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TDE	Tempo de desaceleração da onda e
TNF	Fator de necrose tumoral
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
VALIDD	<i>Valsartan in Diastolic Dysfunction</i>
VE	Ventrículo esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
>	Maior que
<	Menor que
cm	Centímetro
mg/dL	Miligramas por decilitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
m ²	Metros quadrados
mL/min	Mililitros por minuto
mg	Miligrama
≥	Maior ou igual a
×	Multiplicação
MHz	Megahertz
/	Divisão
cm/s	Centímetros por segundo
s	Segundo
±	Mais ou menos
g	Gramma
m/s	Metros por segundo
ms	Milisegundo

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	15
1	REVISÃO DA LITERATURA	16
2	OBJETIVOS	22
2.1	Objetivo Geral	22
2.2	Objetivo Específico	22
3	METODOLOGIA	23
3.1	Casuística	23
3.1.1	<u>Critérios de Inclusão</u>	23
3.1.2	<u>Critérios de Exclusão</u>	23
3.2	Desenho do Estudo	24
3.3	Procedimentos Clínicos e Laboratoriais	25
3.3.1	<u>Consulta Médica e Aferição da Pressão Arterial</u>	25
3.3.2	<u>Ecocardiograma Bidimensional com Doppler</u>	26
3.3.3	<u>Dilatação Mediada por Fluxo</u>	27
3.3.4	<u>Ultrassonografia de Carótidas</u>	28
3.4	Banco de Dados e Análise Estatística	29
3.5	Questões Éticas	29
4	RESULTADOS	31
5	DISCUSSÃO	43
	CONCLUSÕES	50
	REFERÊNCIAS	51
	ANEXO A – Aprovação pelo Comitê de Ética	61
	ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	62
	ANEXO C – Comprovação de aprovação do 1º artigo científico	68
	ANEXO D – Comprovação de submissão do 2º artigo científico	69

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) estão entre as principais causas de morte em todo o mundo^{1,2} e dentre as diversas doenças que contribuem para o desenvolvimento destas destacam-se o diabetes mellitus (DM) tipo 2 e a hipertensão arterial sistêmica (HAS). Ambos são diagnósticos prevalentes em atenção primária³. Estima-se que no Brasil cerca de 30% da população tenha HAS e 5% tenha DM^{4,5} e que no mundo, cerca de um bilhão de pessoas tenham HAS e cerca de 170 milhões tenham DM^{3,6}. Quando não adequadamente tratados, HAS e DM predis põem a diversas complicações, muitas das quais decorrentes da aterosclerose, destacando-se infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE)^{3,7}.

DM é um importante e crescente problema de saúde pública. Sua incidência e prevalência estão aumentando e alcançando proporções epidêmicas^{1,8,9}. No ano 2000, estimava-se 171 milhões de pacientes no mundo com diagnóstico de diabetes e espera-se que este número eleve-se a 552 milhões de pacientes em 2030, 90% dos quais terão diabetes tipo 2^{6,9,10}. Está associado a complicações que comprometem a produtividade, a qualidade de vida e a sobrevivência dos indivíduos. Além disso, acarreta altos custos para seu controle metabólico e para o tratamento de suas complicações¹⁰. Afeta o metabolismo da glicose e leva a complicações em múltiplos órgãos, sendo estas subdivididas em microvasculares, como retinopatia e nefropatia, e macrovasculares, relacionadas à aterosclerose. O DM impõe um risco duas a quatro vezes maior de desfechos cardiovasculares¹¹ e a coexistência de HAS triplica este risco^{6,8,9}. A maior causa de morte em pacientes diabéticos é por complicações cardiovasculares e muitos esforços têm sido realizados para preveni-las^{9,12,13}.

1 REVISÃO DA LITERATURA

Indivíduos diabéticos possuem maior probabilidade de serem hipertensos. Entre aqueles com diabetes tipo 1, a incidência de hipertensão aumenta de 5% em 10 anos, para 33% em 20 anos e 70% em 40 anos^{14,15}. A prevalência de HAS em pacientes diabéticos tipo 2 é maior comparada à população em geral, especialmente em pacientes jovens. Aos 45 anos de idade, cerca de 40% dos pacientes diabéticos tipo 2 são hipertensos, e aos 75 anos, 60%¹⁶. Estima-se que na ocasião do diagnóstico, cerca de 50% dos pacientes com DM tipo 2 também sejam hipertensos⁶.

Além do desenvolvimento de nefropatia diabética, pelo menos três outros fatores têm sido propostos para contribuir para a ocorrência de HAS no diabetes: hiperinsulinemia, a expansão do volume do fluido extracelular e aumento da rigidez arterial¹⁷. A insulina pode aumentar a atividade simpática, promover a retenção renal de sódio e contribuir com fatores de crescimento celular vascular; todos esses fatores colaboram para a elevação da pressão arterial (PA). A hiperinsulinemia pode ser um elo também para explicar a associação entre obesidade e hipertensão, tanto em pacientes não diabéticos como naqueles com diabetes tipo 2¹⁷. Hiperinsulinemia levaria a acúmulo de tecido adiposo e conseqüente aumento da atividade simpática e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)^{18,19}.

A retenção de sódio e a expansão do volume intravascular podem ser induzidas tanto pela insulina quanto pela hiperglicemia^{15,20}. O excesso de glicose filtrada é reabsorvida (desde que ocorra hiperglicemia moderada) no túbulo proximal, através de um cotransportador de sódio-glicose, resultando em aumento paralelo de sódio reabsorvido. Assim, a retenção de sal tende a aumentar a PA, um efeito que pode ser revertido com a sua restrição²¹.

Pacientes com DM têm maior rigidez vascular devido ao aumento da glicação de proteínas e, numa fase posterior, doença ateromatosa. A redução da distensibilidade arterial, que é vista na intolerância à glicose e no diabetes estabelecido, pode contribuir para o aumento da pressão sistólica e está associada com maior risco de mortalidade cardiovascular^{22,23}. Outros marcadores de lesão vascular no diabetes mellitus são o aumento da espessura médio-intimal da carótida (IMT) e a disfunção endotelial (DE)^{22,24-26}.

A DE é considerada um sinal precoce de aterosclerose e pode ser detectada antes da ocorrência de doença coronariana e outras complicações macrovasculares do DM^{24,27}, podendo estar envolvida na fisiopatologia das alterações cardíacas nestes pacientes. O endotélio possui um papel fundamental na regulação do tônus arterial e do fluxo sanguíneo, orquestrando a produção de óxido nítrico, prostaciclina, fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) e vasoconstrictores como endotelina 1 (ET1) e Angiotensina II²⁵. A DE é reconhecida como um elemento importante na fisiopatologia da aterosclerose e preditora de eventos cardiovasculares futuros^{28,29}. Um dos meios para avaliar a DE é através da dilatação mediada por fluxo (DMF) na artéria braquial^{30,31}. Idade avançada, pressão arterial sistólica, índice de massa corporal (IMC) e tabagismo são associados a reduções na DMF³¹.

Estudos demonstram a relação entre DM tipo 2 e DE, havendo também associação desta com resistência à insulina^{25,29}. O endotélio vascular desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase cardiovascular, produzindo vários vasodilatadores, como óxido nítrico, prostaciclina, bradicinina e o factor hiperpolarizante derivado do endotélio, e também vasoconstrictores, como a endotelina e angiotensina II. A exposição a altos níveis de glicose em diabéticos pode alterar as propriedades fisiológicas de endotélio, levando a aumento da permeabilidade, adesão de leucócitos, redução da fibrinólise, expressão de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF). O TNF leva a aderência de monócitos, reduz a expressão da óxido nítrico sintase endotelial e interfere com a produção de óxido nítrico. Além disso, sob condições de hiperglicemia, a circulação coronária fica exposta a quantidades crescentes de acetilcolina, que paradoxalmente contrai as artérias coronárias, levando a vasoespasmo coronariano³². As ações da insulina são mediadas por duas vias principais, fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e proteína quinase mitogenoativada (MAPK). As ações no metabolismo da glicose e a produção de óxido nítrico são mediadas pela PI3K, enquanto as ações mitogênicas, diferenciação celular e produção de ET1 são mediadas pela MAPK. A resistência à insulina caracteriza-se por uma deficiência seletiva da via PI3K, ocorrendo então um predomínio da produção de ET1^{18,33}. Postula-se também que a DE possa levar à resistência à insulina, porque marcadores de DE foram preditores independentes para o desenvolvimento de diabetes no *Framingham Offspring Study*, ocorrendo então uma reciprocidade entre ambas as condições³⁴.

É importante lembrar que uma condição relacionada à resistência à insulina e que predispõe tanto ao desenvolvimento de DM quanto de HAS e DCV é a síndrome metabólica, descrita desde 1988 e que atualmente é definida pela presença de três de cinco dos seguintes critérios: 1) circunferência abdominal aumentada, sendo considerados no Brasil valores > 90cm em homens e 80cm em mulheres, 2) triglicérides \geq 150 mg/dL, 3) colesterol ligado a lipoproteína de alta densidade (HDL) <40 mg/dL em homens e <50 mg/dL em mulheres, 4) PA sistólica \geq 130 e/ou PA diastólica \geq 85 mmHg e 5) glicemia de jejum > 100 mg/dL, com a inclusão de pacientes que tomam medicação para gerenciar hipertrigliceridemia, colesterol HDL baixo, hipertensão e hiperglicemia, alternativamente aos valores de referência^{18,35}.

Pacientes diabéticos possuem maior probabilidade de desenvolverem insuficiência cardíaca, hipertrofia ventricular esquerda, IAM e fibrilação atrial (FA)⁹. A fisiopatologia destas alterações parece ser multifatorial, envolvendo a coexistência de hipertensão, doença coronariana, aumento do tônus autonômico simpático e, possivelmente, ação direta do diabetes no coração³⁶⁻³⁸. Há alguns anos foi descrita a cardiomiopatia diabética, como resultado de complexas relações entre anormalidades metabólicas que acompanham o diabetes e suas consequências celulares, levando à alteração da estrutura e função miocárdica, independente da presença de HAS ou aterosclerose coronariana^{32,39-41}. A fisiopatologia desta disfunção ventricular em pacientes diabéticos não está claramente entendida, podendo envolver: microangiopatia, DE, alteração do metabolismo celular, remodelamento da matriz extracelular, com glicosilação de proteínas e aumento do depósito de colágeno, e anormalidades no transporte de cálcio^{32,42}.

Uma das primeiras alterações cardíacas relacionadas ao DM é a disfunção diastólica (DD)^{32,43}, que ocorre mesmo na ausência de HAS⁴³ e precede o desenvolvimento de disfunção sistólica e insuficiência cardíaca congestiva^{42,44-46}. Mesmo em diabéticos assintomáticos, sinais de DD ao ecocardiograma são encontrados com frequência⁴⁴. Estudos mostram piores resultados de índices ecocardiográficos de função diastólica em pacientes diabéticos, como menor velocidade da onda e' no Doppler tecidual do anel mitral e uma maior relação E/e', correlacionadas de modo independente aos níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c)^{42,45,47}. Foi demonstrada correlação entre os níveis de HbA1c e a presença de DD⁴⁸. Mesmo indivíduos com intolerância a glicose possuem mais frequentemente DD⁴⁹. Além do DM, outras condições predispõem à DD, como a

HAS e a isquemia miocárdica^{50,51}. HAS e DM tipo 2 frequentemente coexistem^{6,52} e pacientes hipertensos diabéticos demonstram pior função diastólica que pacientes hipertensos não diabéticos^{36,43}. Além disto, a DD pode implicar em pior prognóstico para estes pacientes^{8,53}, com maior risco de evoluir para insuficiência cardíaca⁴²:

Há correlação entre função endotelial e DD em pacientes com DM tipo 1^{22,54,55}. Em pacientes com DM tipo 2 um estudo avaliou a correlação entre função endotelial e reserva funcional diastólica em exames pós esforço, porém não avaliou esta correlação com parâmetros ecocardiográficos em repouso, que são os usualmente avaliados⁵⁶. Outro estudo avaliou função endotelial e função diastólica em pacientes com DM tipo 2, porém não os correlacionou entre si porque seu enfoque era correlação com dados de SPECT (*Single photon emission computed tomography*) miocárdica⁵⁷.

Uma explicação para a associação entre DE e função diastólica seria a disfunção generalizada na produção de óxido nítrico, que reduziria a complacência diastólica, com aumento da duração da contração e pouco ou nenhum efeito na função sistólica⁵⁸. A DE no leito coronariano pode levar à disfunção microvascular coronariana^{29,59,60}, levando a isquemia subendocárdica, que reconhecidamente é um fator que leva a DD e alteração na função parácrina do endotélio coronariano, que predisporia a hipertrofia e fibrose miocárdicas, elementos fundamentais na fisiopatologia da DD de qualquer etiologia⁶⁰⁻⁶³.

Um elemento importante na fisiopatologia da DD é o SRAA, em especial a angiotensina II^{60,64,65}. O SRAA está envolvido na fisiopatologia de vários desfechos cardiovasculares, havendo um elo entre sua atividade e fibrose miocárdica, levando a disfunções diastólica e sistólica⁶⁵. Bloqueio do SRAA retarda ou evita o início de DM tipo 2 e previne eventos cardiovasculares e renais em pacientes diabéticos⁶⁶. Além disto, mostraram benefício sobre a função endotelial⁶⁷. Fármacos que atuam no SRAA são pedra angular do tratamento da HAS, em especial nos pacientes diabéticos⁶⁸.

Estudos que avaliaram o controle agressivo da glicemia tiveram sucesso na prevenção de desfechos microvasculares, como retinopatia e nefropatia, mas não tiveram o mesmo impacto na redução de desfechos macrovasculares em diabéticos⁶⁹. Desde que foi estabelecida a relação entre HAS, lesões em órgãos-alvo e desfechos cardiovasculares maiores, têm-se realizado esforços no sentido de evitar a sua ocorrência e progressão. Uma das mais importantes medidas para

reduzir o risco de DCV associadas à HAS é a redução efetiva da PA através do alcance das metas pressóricas^{3,7}. Cerca de 75% das complicações cardiovasculares em diabéticos são também atribuíveis à HAS¹². Estudos direcionados para o controle mais rigoroso da PA, com metas pressóricas menores em pacientes diabéticos, mostraram benefício na prevenção de eventos cardiovasculares, em especial AVE, em três grandes estudos randomizados: UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*)¹⁶, HOT (*Hypertension Optimal Treatment*)⁷⁰ e ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*)⁷¹. Apesar disto, a definição de uma meta pressórica mais baixa, de 130/80mmHg, no subgrupo de pacientes diabéticos tem sido questionada⁷²⁻⁷⁵.

Existem evidências crescentes de um elo entre o SRAA e o DM. Hiperglicemia moderada foi associada a aumento da atividade plasmática de renina, aumento da PA média e aumento da resistência vascular renal, com ativação do SRAA sistêmico e local (renal). O tratamento com bloqueadores do SRAA mostrou uma resposta vasodilatadora renal aumentada durante hiperglicemia, sugerindo que esta leve a aumento do tônus vascular renal medidado por angiotensina II³⁷. Além disto, hiperglicemia resulta em glicosilação da proteína p53 que está associada à transcrição do angiotensinogênio. Alguns estudos como *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE), *Captopril Prevention Project* (CAPPP) e *Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension* (LIFE) mostraram uma redução na incidência de novos casos de DM em pacientes medicados com bloqueadores do SRAA^{37,76-80}.

Do ponto de vista farmacológico, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) inibem a conversão da angiotensina I à angiotensina II, que é sua forma ativa, e também inibem a degradação da bradicinina, aumentando a concentração deste peptídeo com propriedades vasodilatadoras. A bradicinina é também responsável por alguns dos efeitos indesejados dos IECA, como a tosse, prurido e angioedema. Um questionamento em relação à ação dos IECA é que a angiotensina II pode ser formada a partir de outras enzimas que não a enzima conversora de angiotensina, presentes nos tecidos, como a quimase, a catepsina e as calicreínas, o que reduziria seu efeito. Objetivando contornar este problema, foram desenvolvidos os bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina (BRA), que também teriam a vantagem de evitar os efeitos adversos decorrentes do acúmulo de bradicinina (figura 1)^{37,81-83}.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Comparar os efeitos de losartana e benazepril sobre os parâmetros ecocardiográficos de função diastólica em pacientes diabéticos tipo 2 com HAS em uso de anlodipino.

2.2 Objetivos Específicos

Avaliar a correlação entre parâmetros de função diastólica ao ecocardiograma com parâmetros de função endotelial avaliada pela DMF e com a IMT.

Comparar os efeitos de losartana e benazepril sobre a massa ventricular esquerda e tamanho do átrio esquerdo.

3 MÉTODOS

3.1 Casuística

Pacientes com HAS e DM tipo 2, em acompanhamento no ambulatório de Hipertensão da Clínica Médica na Policlínica Piquet Carneiro, que se adequaram aos critérios de inclusão e exclusão citados abaixo.

3.1.1 Critérios de Inclusão

- a) Pacientes ambulatoriais de ambos os gêneros com idade entre 40 a 70 anos.
- b) Diagnóstico prévio de hipertensão em tratamento com até duas medicações anti-hipertensivas nas últimas 4 semanas.
- c) Diagnóstico prévio de DM tipo 2 sem alterações no tratamento nas últimas 4 semanas.
- d) PA ao final da fase 1: PA sistólica > 130 mmHg e < 180 mmHg, e/ou PA diastólica > 80 mmHg e < 110 mmHg
- e) Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

3.1.2 Critérios de Exclusão

- a) Hipertensão arterial estágio 3 com PA > 180 x 110 mmHg.
- b) Evidências de hipertensão secundária.
- c) DM não controlado, definido como HbA1c > 8% e/ou glicemia jejum > 200 mgdL).
- d) Necessidade de uso de insulina para controle do DM.
- e) Doença renal crônica em estágio 3 a 5 (depuração de creatinina estimada < 60 mL/min/1,72 m²)

- f) História prévia, ou comprovação por exame complementar, de: insuficiência cardíaca, IAM, AVE, doença vascular periférica, retinopatia grave e/ou neuropatia sintomática.
- g) FA e outras arritmias cardíacas com ritmo irregular.
- h) Doença valvar mitral ou aórtica de grau maior que leve.
- i) Doença clínica grave ou incapacitante que, a critério do investigador, prejudique a participação no estudo.
- j) Gravidez suspeita ou confirmada.

3.2 Desenho do Estudo

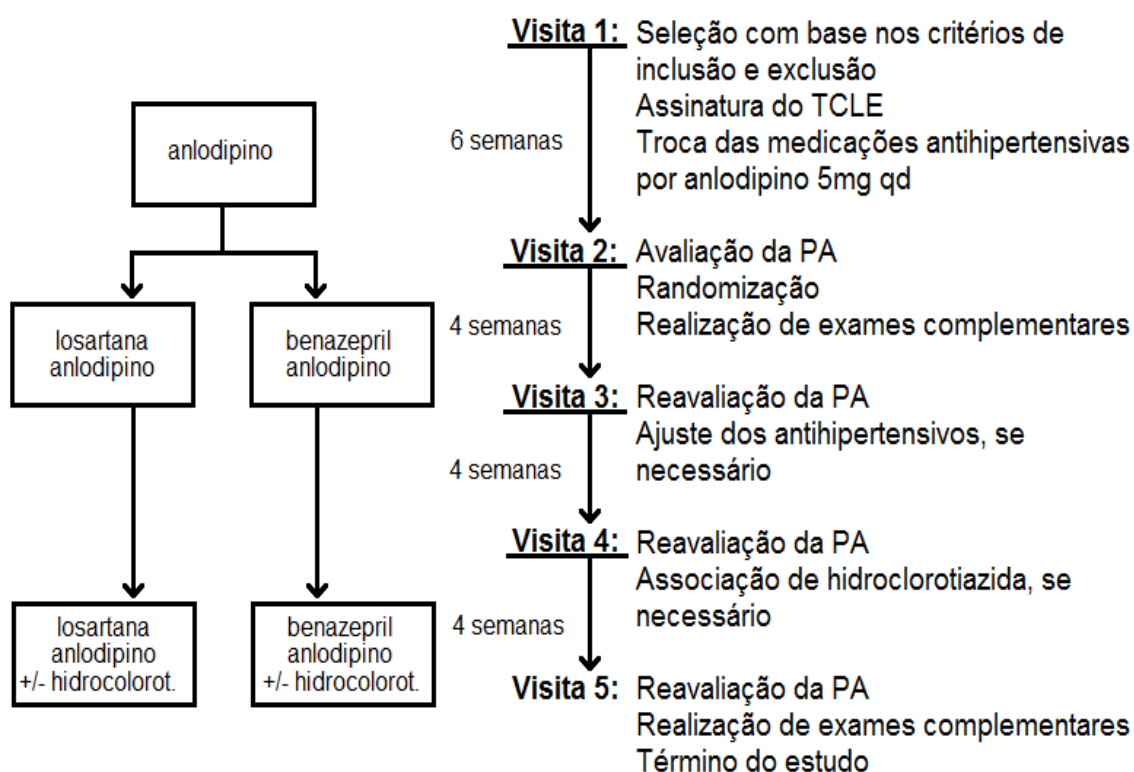
Ensaio clínico longitudinal prospectivo, composto por quatro fases, havendo dois braços nas fases 2, 3 e 4, conforme a figura 2.

Na visita 1, todos os pacientes selecionados, após assinatura do consentimento informado, foram incluídos no protocolo do estudo e tiveram todas suas medicações anti-hipertensivas substituídas por anlodipino 5 mg ao dia por um período de seis semanas objetivando um período sem fármacos que atuem diretamente no SRAA.

Na visita 2, foram realizados consulta clínica, medida da PA e índices antropométricos e exames ecocardiográfico, da DMF na artéria braquial e medida da IMT, após o que os pacientes com PA sistólica ≥ 130 mmHg e/ou diastólica ≥ 80 mmHg foram randomizados em dois grupos, para associação de losartana 50mg ao dia (grupo losartana) ou benazepril 10mg dia (grupo benazepril) ao tratamento anti-hipertensivo. Estes fármacos foram escolhidos pela possibilidade de administração em tomada única diária. A randomização foi realizada por um investigador independente. Os exames de imagem por ultrassom foram realizados por examinador que não possuía conhecimento do grupo a que pertencia cada paciente. Os pacientes foram avaliados após um intervalo de quatro semanas e, caso necessário (pacientes com PA $\geq 130/80$ mmHg), a dose de benazepril foi titulada para 20 mg ao dia e a de losartan para 100 mg ao dia para ajustar PA. Após mais quatro semanas os pacientes foram avaliados na visita 4 e, quando necessário, foi adicionada hidroclorotiazida 25 mg ao dia para controlar a PA. Doze semanas após

a randomização (visita 5), os exames laboratoriais, ecocardiograma, DMF, medida da IMT e aferição da PA foram repetidos e o estudo foi terminado. A dosagem dos hipoglicemiantes foi rigorosamente mantida durante todo o estudo. A adesão foi verificada pela contagem de cartelas de medicamento em cada visita. Os pacientes foram considerados como tendo boa adesão quando tinha utilizado mais de 80% do esperado para o período de estudo.

Figura 2 - Fases do estudo



Legenda: PA: pressão arterial, TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido, hidroclorot.: hidroclorotiazida.

3.3 Procedimentos Clínicos e Laboratoriais

3.3.1 Consulta Médica e Aferição da Pressão Arterial

Para a medida da PA em consultório, os pacientes ficaram sentados por 30 minutos, sem uso de tabaco ou cafeína. Foi utilizado um aparelho automático

modelo HEM-705CP, Omron Healthcare Inc. (Illinois, EUA), calibrado, com manguito ajustado pela circunferência do braço e este posicionado no mesmo nível do coração. Foram obtidas três medidas em cada um dos membros superiores, realizada a média destas medidas para cada membro e utilizado o maior valor médio dentre os dois membros. O IMC foi calculado pela fórmula peso (kg) dividido pela altura ao quadrado (em metros).

3.3.2 Ecocardiograma Bidimensional com Doppler

Os exames ecocardiográficos foram realizados na visita 2 e ao final do estudo, após as 12 semanas da terapia anti-hipertensiva combinada, com o aparelho Vivid 3, transdutor de 3,5 MHz (GE, EUA) para obtenção de medidas cavitárias, espessuras parietais, obtenção dos fluxos mitral, de veias pulmonares e de via de saída do ventrículo esquerdo (VE) e registro de Doppler tissular do anel mitral medial e lateral, seguindo as recomendações das sociedades internacionais de ecocardiografia^{84,85} através de cortes paraesternais, longitudinal e transversal, e apicais de duas e quatro câmaras, sob monitorização eletrocardiográfica.

Foram avaliados os seguintes parâmetros: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE), diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSVE), espessura diastólica do septo interventricular (SIV) e da parede posterior do ventrículo esquerdo (PPVE), diâmetros da raiz da aorta (AO) e do átrio esquerdo (AE), volume atrial esquerdo e Doppler tissular do anel mitral. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi calculada pelo método de Teicholz⁸⁴. A massa do ventrículo esquerdo (MVE) foi calculada ao bidimensional, pelo método de área comprimento, obtido em diástole pelos cortes paraesternal transverso e apical quatro câmaras, pela fórmula⁸⁴:

$$MVE = (\text{volume epicárdico do VE} - \text{volume endocárdico do VE}) \times 1,05.$$

Os valores de MVE foram indexados pela área de superfície corporal. O cálculo do volume atrial esquerdo foi realizado através da equação de área-comprimento nos cortes apicais de duas e quatro câmaras e o resultado foi indexado pela área de superfície corporal⁸⁴.

Foram realizadas as seguintes medidas de fluxos ao Doppler pulsado: velocidades das ondas E e A, tempos de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e de desaceleração da onda E (TDE) no fluxo mitral, velocidades das ondas S, D e A e duração da onda A no fluxo venoso pulmonar. Foi calculada a razão de velocidades E/A do fluxo mitral⁸⁵. Através do Doppler tissular foram obtidas medidas das velocidades de ondas e', a' e s' no anel mitral, medial e lateral no corte apical de quatro câmaras com o volume de amostra do Doppler posicionado respectivamente no septo basal e na parede lateral basal. Foi calculada a razão de velocidades E/e' média segundo a fórmula⁸⁵:

$$E/e' = \frac{\text{Velocidade da onda E no fluxo mitral}}{(\text{vel. onda e' no anel mitral medial} + \text{vel. onda e' anel lateral})/2}$$

Os pacientes foram classificados como tendo função diastólica normal (DN), quando apresentaram as seguintes medidas de Doppler⁸⁵: velocidade da onda e' > 8 cm/s no anel mitral septal, velocidade da onda e' > 10 cm/s no anel mitral lateral e volume atrial esquerdo indexado < 34 mL/m². Os pacientes que exibiram alterações nos parâmetros acima referidos foram classificados como tendo a função diastólica anormal (DA), sendo graduada de acordo com as diretrizes em: grau 1 se relação E/e' < 8 e relação E/A < 0,8, grau 2, se relação E/e' entre 8 e 12 e relação E/A entre 0,8 e 1,5 e grau 3 se relação E/e' > 12 e relação E/A > 1,5⁸⁵.

O índice de *performance* miocárdica (IPM) do VE foi calculado a partir das medidas dos tempos de ejeção, contração isovolumétrica e TRIV no Doppler tecidual do anel mitral⁸⁶, pela fórmula:

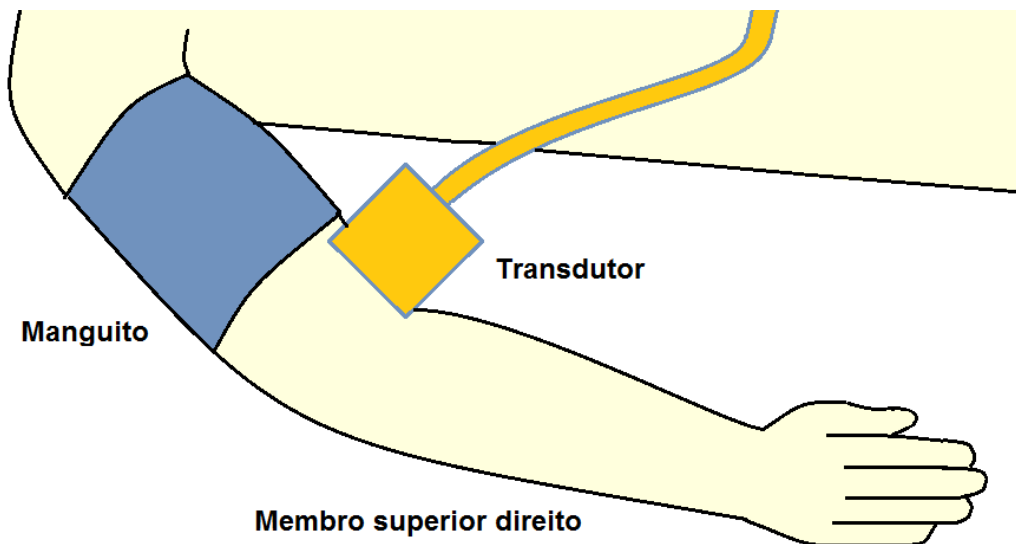
$$IPM = \frac{\text{tempo de contração isovolumétrica} + TRIV}{\text{tempo de ejeção}}$$

3.3.3 Dilatação Mediada por Fluxo

A DMF foi realizada com os pacientes em jejum por ao menos 4 horas, sem fumar ou ingerir cafeína. Utilizado transdutor linear de 7 MHz (Vivid 3, GE, EUA). Os testes foram realizados com o paciente na posição supina e com o braço direito comprimido durante 5 min a 200mmHg, utilizando um manguito, conforme a figura 3.

O diâmetro da artéria braquial direita foi registrado antes da inflação do manguito, e aos 30, 60 e 90 s após a deflação deste, e o maior desses três valores foi utilizado para calcular o valor máximo da DMF em porcentagem de aumento acima do diâmetro basal^{30,87}.

Figura 3 -. Dilatação mediada por fluxo na artéria braquial direita



3.3.4 Ultrassonografia de Carótidas

A medida da IMT foi obtida com transdutor linear de 7 MHz (Vivid 3, GE, EUA). Através de cortes longitudinais por ultrassonografia de carótidas, em um segmento livre de placas de 10 mm de extensão no segmento distal das artérias carótidas comuns, sendo realizadas três medições em cada lado e o valor médio das seis medidas foi utilizado para análise⁸⁸.

Todos os exames de imagem foram realizados por um mesmo examinador e gravados em mídia digital, sendo revisados por um segundo examinador, ambos sem ter conhecimento do grupo a que pertenciam os pacientes.

3.4 Banco de Dados e Análise Estatística

Os dados coletados foram preenchidos em formulários e posteriormente transferidos para planilha no Microsoft® Excel 2007.

Foram utilizados estudos anteriores com populações similares para o cálculo amostral^{65,67,89}. Assumindo um erro alfa de 5% e um desvio padrão de 3,5%, uma amostra de 14 pacientes em cada grupo teve um poder de 80% para detectar uma diferença de 4% na DMF entre os grupos ao final do estudo e de 25 pacientes em cada grupo teve um poder de 80% para detectar uma diferença de 4% na relação E/e'.

As análises estatísticas foram realizadas pelo software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 18.0 (IBM, Chicago, USA). Os resultados foram expressos em média \pm desvio-padrão (DP) ou em números absolutos com percentuais. As variáveis contínuas foram comparadas entre os dois grupos pelo teste “t” de Student e no mesmo grupo, basal e pós tratamento pelo teste “t” pareado. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de Chi-quadrado. O coeficiente de *Pearson* foi obtido para teste de correlação de variáveis. O intervalo de confiança foi de 95%, sendo o valor de $p < 0,05$ considerado estatisticamente significativo.

3.5 Questões Éticas

O tratamento dos pacientes seguiu as diretrizes propostas para pacientes com diabetes e hipertensão^{3,7,68}. Antes de qualquer procedimento do estudo, após leitura e esclarecimento de dúvidas, todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do estudo, aprovado junto com o projeto no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, com o registro: No. 01539612.6.0000.5259. O estudo foi registrado no *Clinical Trials* e seu identificador é NCT01603940. Não foram utilizadas medicações tipo placebo. Todos os medicamentos utilizados são comercializados no Brasil e foram fornecidos aos

pacientes pelos responsáveis pelo estudo. Não foram realizados procedimentos invasivos. Não houve fontes de financiamento externas.

4 RESULTADOS

No período de março de 2012 a março de 2015, um total 52 pacientes com HAS e DM tipo 2, em acompanhamento no ambulatório de Hipertensão da Clínica Médica na Policlínica Piquet Carneiro, e que se adequaram aos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados. Após assinatura do consentimento informado, estes foram incluídos no protocolo do estudo e todas suas medicações anti-hipertensivas substituídas por anlodipino 5 mg por dia, objetivando um período sem fármacos que atuem diretamente no SRAA. Após um período de 6 semanas, 6 pacientes foram excluídos do estudo por terem atingido PA sistólica < 130 e diastólica < 80 mmHg com apenas um fármaco, sendo reencaminhados para o ambulatório de origem para reavaliação e acompanhamento, nove pacientes foram excluídos por necessidade de uso de insulina, um paciente por ter desenvolvido FA, um paciente por trombose venosa profunda e um por desejo de sair do estudo. Os demais 34 pacientes foram randomizados em 2 grupos: 18 para associação losartana 50 mg ao dia ao tratamento e 16, benazepril 10 mg ao dia. Não houve perdas por má adesão.

As características basais de cada grupo são apresentadas na tabela 1. Todos os 34 pacientes apresentavam critérios para síndrome metabólica¹⁸. As medicações utilizadas pelos pacientes antes da inclusão no estudo são apresentadas na tabela 2. Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum destes parâmetros. Os medicamentos antidiabéticos e hipolipemiantes foram mantidos e os antihipertensivos foram suspensos e substituídos pelos descritos na metodologia na ocasião da inclusão do protocolo.

Houve redução significativa da PA sistólica no grupo losartana ao final das 12 semanas do protocolo de tratamento combinado com anlodipino ($p = 0,009$), porém sem diferença na comparação das médias pressóricas entre os grupos para PA sistólica e diastólica basais e ao final de 12 semanas (gráfico 1). A queda média da pressão arterial sistólica foi de $9,2 \pm 20,1$ mmHg no grupo losartana e de $4,6 \pm 13,2$ mmHg no grupo benazepril, com $p: 0,792$. A queda média da pressão arterial diastólica foi de $3,5 \pm 8,1$ mmHg no grupo losartana e de $4,4 \pm 11,9$ mmHg no grupo benazepril, com $p: 0,449$. Aumento da dose de losartana foi necessário na visita 3 em sete pacientes (38,89%) e da dose de benazepril em sete pacientes (43,75%). A adição de diurético ao esquema terapêutico na visita 4 foi necessária em dois

pacientes do grupo losartana (11,11%) e dois pacientes do grupo benazepril (12,50%). Um paciente do grupo benazepril apresentou tosse durante o tratamento, sem necessidade de interrupção. Dois pacientes apresentaram edema com anlodipino, na fase antes da randomização (um de cada grupo), mas mantiveram o uso da medicação. Não houve perda de pacientes por falta de adesão ao tratamento.

Tabela 1- Características basais dos grupos por uso de fármaco

Grupo	Losartana (n = 18)	Benazepril (n = 16)	p valor
Idade (anos)	56 ± 7	58 ± 5	0,452
Sexo masculino	6 (33,3%)	5 (31,25%)	0,897
Raça negra	6 (33,3%)	3 (18,75%)	0,336
Tabagismo	1 (5,88%)	1 (6,25%)	0,950
IMC (kg/m ²)	29,9 ± 4,9	29,9 ± 4,9	0,993
Circunferência abdominal (cm)	99 ± 10	101 ± 13	0,548
Tempo de diagnóstico HAS (anos)	11 ± 8	12 ± 9	0,780
Tempo de diagnóstico DM (anos)	4 ± 5	5 ± 5	0,729
PAS (mmHg)	145,0 ± 15,1	144,4 ± 14,4	0,883
PAD (mmHg)	82,6 ± 9,4	86,2 ± 8,1	0,251
Colesterol sérico total (mgdL)	189 ± 33	195 ± 30	0,591
Triglicerídeos séricos totais (mgdL)	126 ± 45	136 ± 58	0,582
HDL-colesterol sérico (mgdL)	52 ± 11	51 ± 16	0,778
Glicemia sérica em jejum (mgdL)	139 ± 70	121 ± 42	0,376
HbA1c (%)	6,90 ± 1,25	6,75 ± 1,12	0,759
Proteína C-reativa (mgdL)	0,37 ± 0,43	0,20 ± 0,27	0,189

Legenda: IMC: índice de massa corporal, HAS: hipertensão arterial sistêmica, DM: diabetes mellitus; PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, HbA1c: hemoglobina glicosilada.

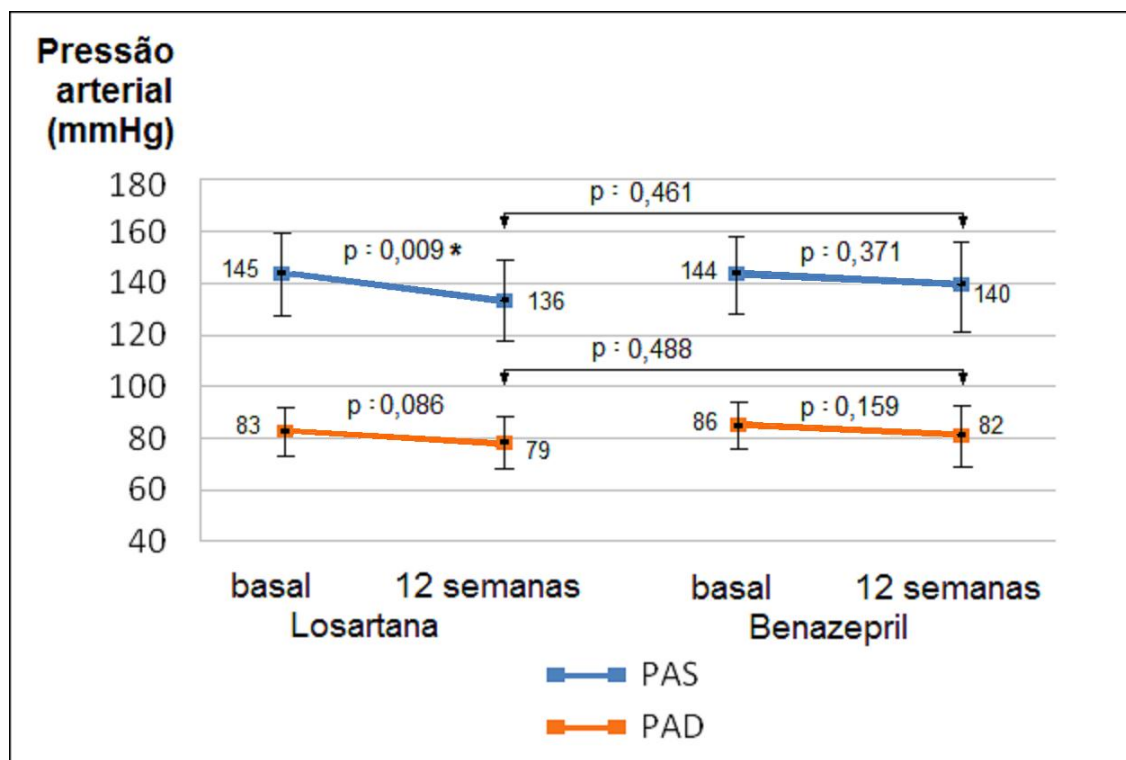
Os parâmetros ecocardiográficos de função diastólica estão demonstrados na tabela 3. Houve aumento significativo da relação E/A com o tratamento no grupo benazepril. A velocidade e a duração da onda A reversa no fluxo das veias pulmonares foram maiores no grupo benazepril em 12 semanas, assim como um maior TRIV, quando comparados ao grupo losartana. Houve redução da duração da onda A reversa e da velocidade da onda D no fluxo venoso pulmonar no grupo losartana com o tratamento.

Tabela 2 - Uso prévio de medicações por grupo, antes da inclusão no estudo

Grupo	Losartana (n = 18)	Benazepril (n = 16)	p valor
IECA	7 (38,89%)	9 (56,25%)	0,241
BRA	10 (55,56%)	5 (31,25%)	0,118
BCC	6 (33,33%)	4 (25,00%)	0,534
Betabloqueador	2 (11,11%)	5 (31,25%)	0,188
Diurético	4 (22,22%)	3 (18,75%)	0,746
Metformina	17 (94,44%)	15 (93,75%)	0,501
Sulfoniluréia	7 (38,89%)	6 (37,50%)	0,936
Estatina	7 (38,89%)	9 (56,25%)	0,303

Legenda: IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina, BRA: bloqueador de receptor de angiotensina, BCC: bloqueador de canais de cálcio.

Gráfico 1 - Pressão arterial nos grupo por esquema antihipertensivo, basal e após 12 semanas de tratamento



Legenda: PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica, * estatisticamente significante.

Tabela 3 - Parâmetros de função diastólica ao Doppler pulsado e tecidual

Parâmetro	Losartana (n = 18)			Benazepril (n = 16)				
	Basal	12 sem.	A	Basal	12 sem.	B	C	D
E mitral (m/s)	0,80±0,20	0,78±0,13	0,483	0,74±0,09	0,78±0,12	0,197	0,250	0,904
A mitral (m/s)	0,91±0,21	0,88±0,20	0,412	0,90±0,11	0,88±0,17	0,480	0,908	0,980
Dur A (ms)	118±19	113±16	0,371	119±13	116±14	0,347	0,755	0,548
Rel. E/A	0,91±0,24	0,92±0,23	0,902	0,83±0,12	0,90±0,13	0,030	0,200	0,806
e' septal (cm/s)	7,64±1,72	7,85±1,73	0,444	7,40±2,30	7,58±1,27	0,534	0,587	0,601
e' lateral (cm/s)	9,86±2,30	10,08±1,75	0,587	9,89±1,60	9,71±1,69	0,501	0,804	0,530
Rel E/e'	9,35±2,23	8,97±1,59	0,436	8,74±1,25	9,27±2,38	0,994	0,329	0,589
TDE (ms)	216±83	230±60	0,371	232±41	221±28	0,347	0,465	0,563
TRIV (ms)	118±12	117±13	0,688	123±12	128±13	0,166	0,184	0,017
S pulm (m/s)	0,59±0,14	0,56±0,15	0,377	0,56±0,11	0,57±0,13	0,595	0,514	0,776
D pulm (m/s)	0,39±0,09	0,34±0,07	0,012	0,36±0,11	0,36±0,09	0,834	0,289	0,477
A pulm (m/s)	0,32±0,05	0,30±0,04	0,152	0,33±0,04	0,34±0,05	0,388	0,736	0,044
Dur A Pulm (ms)	102±15	92±11	0,021	103±14	103±10	0,999	0,807	0,004

Legenda: A: p valor para a comparação entre as avaliações basal e em 12 semanas no grupo Losartana, B: p valor para a comparação entre as avaliações basal e em 12 semanas no grupo Benazepril, C: p valor para a comparação entre os grupos na avaliação basal, D: p valor para a comparação entre os grupos em 12 semanas, E mitral: velocidade da onda 'E' no Doppler pulsado do fluxo mitral, A mitral: velocidade da onda 'A' no Doppler pulsado do fluxo mitral, Dur A: duração da onda A no fluxo mitral, Rel. E/A: relação entre as velocidades das ondas 'E' e 'A' no fluxo mitral, e' septal: velocidade da onda 'e' no Doppler tecidual do anel mitral septal, e' lateral: velocidade da onda 'e' no Doppler tecidual do anel mitral lateral, Rel. E/e': relação entre as velocidades da onda 'E' do fluxo mitral e velocidade 'e' média no Doppler tecidual do anel mitral septal e lateral, TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico, TDE: tempo de desaceleração da onda 'E' mitral, S pulm: velocidade da onda 'S' no Doppler pulsado do fluxo venoso pulmonar, D pulm: velocidade da onda 'D' no Doppler pulsado do fluxo venoso pulmonar, A pulm: velocidade da onda 'A' no Doppler pulsado do fluxo venoso pulmonar, Dur A pulm: duração da onda 'A' no fluxo venoso pulmonar.

Todos os pacientes apresentavam função sistólica do VE normal e a fração de ejeção pelo método de Teicholz não mostrou diferenças entre os grupos (0,309), variando no grupo Losartana de $0,68 \pm 0,07$ para $0,67 \pm 0,07$, $p = 0,575$ e no grupo Benazepril de $0,66 \pm 0,05$ para $0,64 \pm 0,09$, $p = 0,449$.

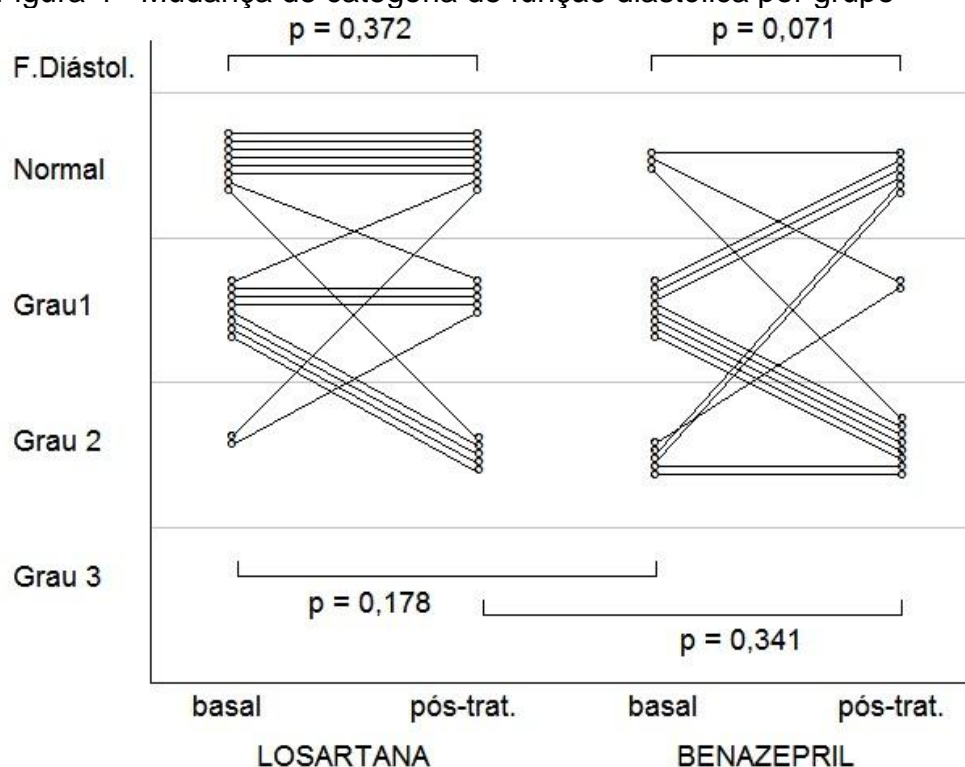
A classificação de grau de função diastólica está demonstrada na tabela 4 e na figura 4. Houve tendência a maior variação de categoria no grupo benazepril ($p = 0,071$), avaliada pelo teste de Chi-quadrado.

Tabela 4 - Categoria de função diastólica por grupo

Função diastólica	Losartana (n = 18)			Benazepril (n = 16)				
	Basal	12 sem.	A	Basal	12 sem.	B	C	D
Normal	8(44%)	8(44%)		3(19%)	6(38%)			
Grau 1	8(44%)	5(28%)	0,372	8(50%)	2(13%)	0,071	0,178	0,341
Grau 2	2(11%)	5(28%)		5(31%)	8(50%)			
Grau 3	0(0%)	0(0%)		0(0%)	0(0%)			

Legenda: A: p valor para a comparação entre as avaliações basal e em 12 semanas no grupo losartana, B: p valor para a comparação entre as avaliações basal e em 12 semanas no grupo benazepril, C: p valor para a comparação entre os grupos na avaliação basal, D: p valor para a comparação entre os grupos em 12 semanas, todos calculados pelo teste de Chi-quadrado.

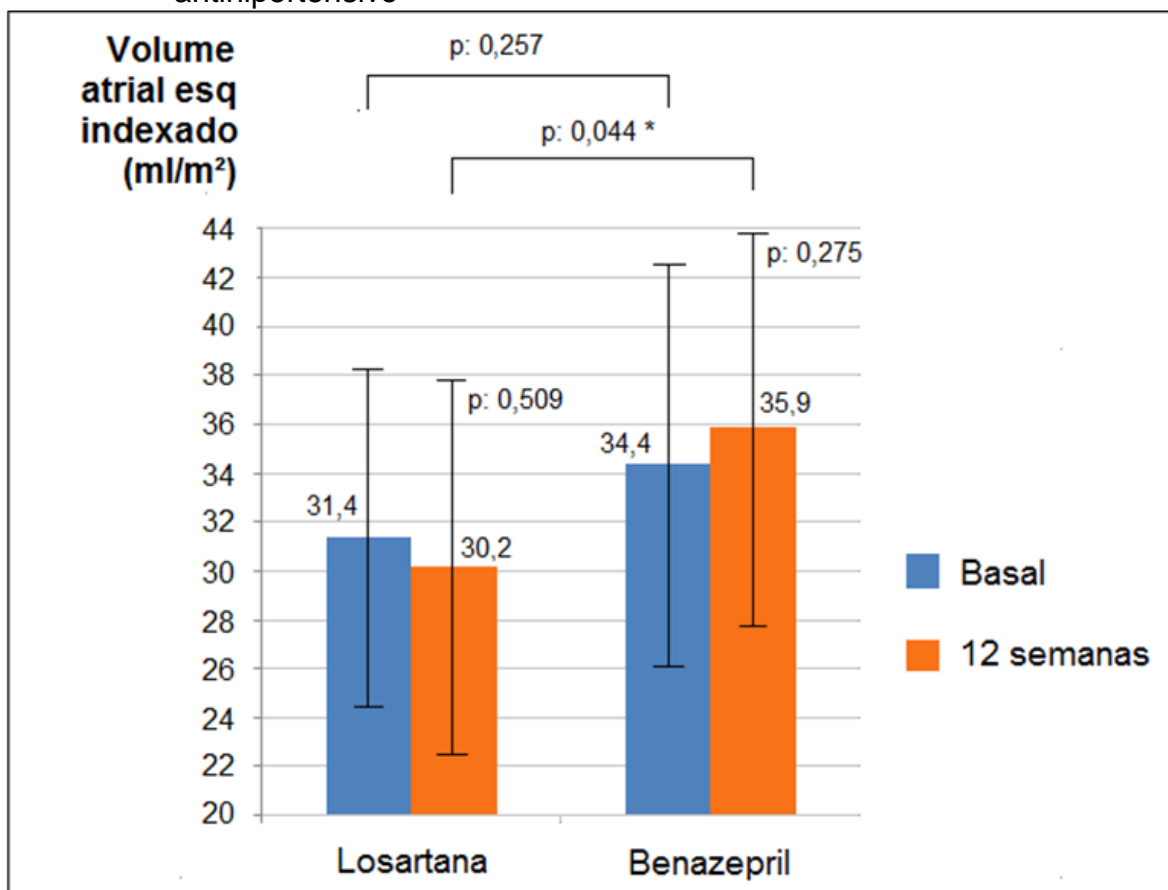
Figura 4 - Mudança de categoria de função diastólica por grupo



O tratamento antihipertensivo combinado não causou alteração significativa do diâmetro atrial esquerdo indexado no grupo losartana (de $2,10 \pm 0,26$ para $2,05 \pm 0,21$ cm/m², p: 0,401), mas houve tendência a aumento deste no grupo benazepril (de $2,12 \pm 0,30$ para $2,23 \pm 0,29$ cm/m², p: 0,064), com diferença significativa entre os grupos ao final das 12 semanas (p: 0,049). Não houve variação significativa do volume atrial indexado com o tratamento (Gráfico 2), porém a diferença entre os grupos foi significativa ao final de 12 semanas (p: 0,044), variando no grupo losartana de $31,4 \pm 7,1$ para $30,2 \pm 7,7$ mL/m² (p: 0,509), e no grupo benazepril de

$34,4 \pm 8,3$ para $35,9 \pm 8,0$ mL/m² (p: 0,275). Não houve correlação entre a magnitude da variação do diâmetro atrial esquerdo com a variação da PA sistólica (r: -0,279, p: 0,110). O mesmo ocorre ao se testar a correlação da magnitude de variação do volume atrial e da PA sistólica (r: -0,283, p: 0,105).

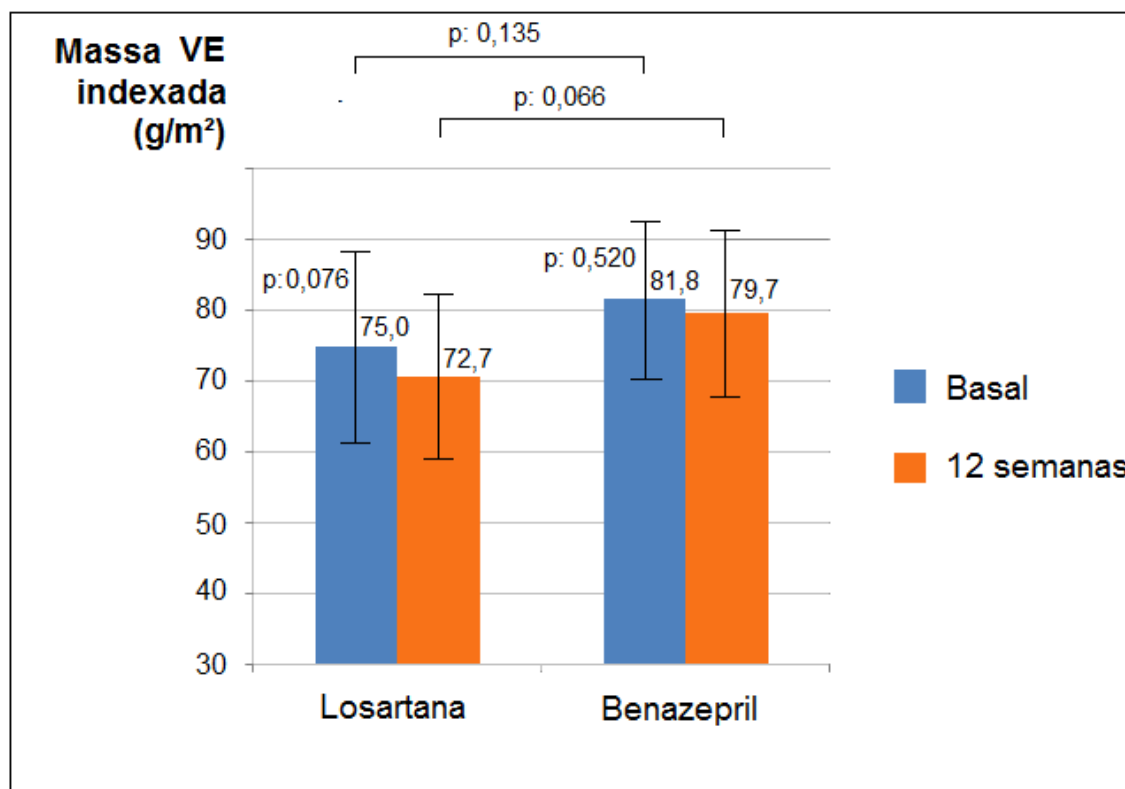
Gráfico 2 - Variação do volume atrial esquerdo indexado nos grupos por esquema antihipertensivo



Legenda: * estatisticamente significativo

A massa ventricular esquerda indexada calculada pelo método bidimensional (Gráfico 3) apresentou uma tendência a redução com o tratamento no grupo losartana, onde variou de $75,0 \pm 13,6$ para $72,7 \pm 13,6$ g/m² (p: 0,076). Já no grupo benazepril a variação foi de $81,8 \pm 10,8$ para $79,7 \pm 12,1$ g/m² (p: 0,520). Ao final de 12 semanas de tratamento a massa ventricular esquerda tendeu a ser maior no grupo benazepril (p: 0,066). Não houve correlação entre a magnitude da variação do MVE com a variação da PA sistólica (r: -0,174, p: 0,350).

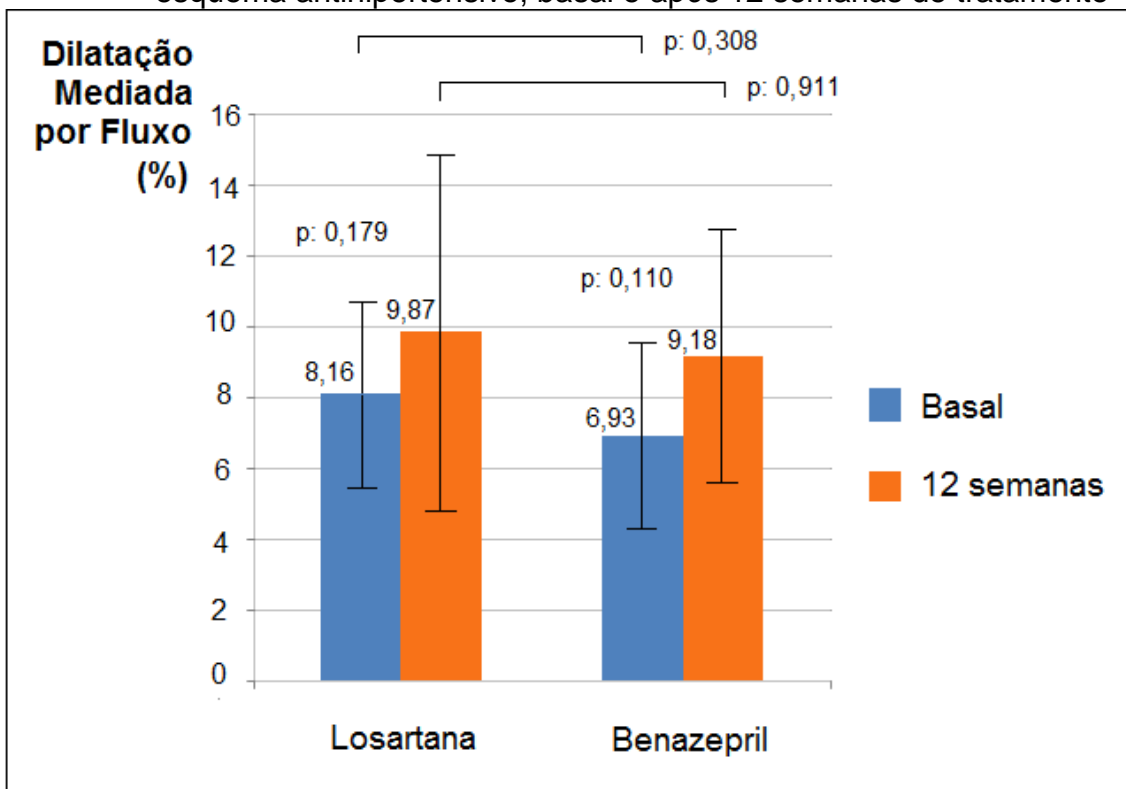
Gráfico 3- Massa ventricular esquerda indexada por grupo esquema antihipertensivo, basal e após 12 semanas de tratamento



A DMF máxima não mostrou diferenças significativas entre os grupos de tratamento nem entre os resultados basais e após 12 semanas de tratamento (Gráfico 4). Do mesmo modo a IMT não mostrou diferenças significativas ($p: 0,662$), sendo no grupo Losartana, $0,82 \pm 0,12$ mm (basal) e $0,82 \pm 0,13$ mm (12 semanas), com $p: 0,820$, e no grupo Benazepril, $0,81 \pm 0,10$ mm (basal) e $0,84 \pm 0,11$ mm (12 semanas), com $p: 0,101$.

Ao final das 12 semanas de tratamento, os pacientes foram divididos em dois grupos, de modo independente do esquema anti-hipertensivo utilizado, de acordo com a função diastólica normal (grupo DN) ou anormal (grupo DA), com base nos exames ecocardiográficos realizados na visita 5, para análise transversal e testes de correlação entre as variáveis obtidas nesta ocasião.

Gráfico 4 - Dilatação Mediada por Fluxo máxima na artéria braquial direita, por grupo esquema antihipertensivo, basal e após 12 semanas de tratamento



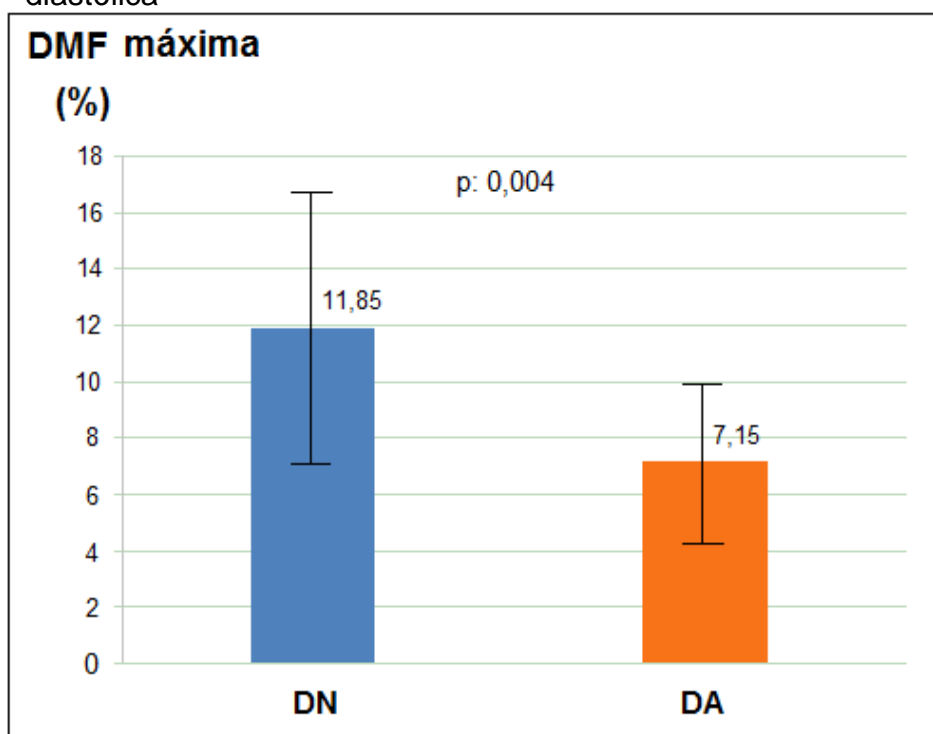
As características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais dos grupos com função diastólica normal e anormal são apresentadas na tabela 5. No grupo DN, 57% dos pacientes recebiam a combinação anlodipino e losartana e 43% dos pacientes recebiam a combinação anlodipino e benazepril, e no grupo DA, 50% dos pacientes recebiam a combinação anlodipino e losartana e 50% dos pacientes recebiam a combinação anlodipino e benazepril ($p = 0,467$). Os pacientes no grupo DA apresentavam uma tendência a maior idade (58 ± 6 anos vs 55 ± 6 anos, $p = 0,071$) e menor IMC do que aqueles no grupo DN ($28,6 \pm 4,4$ vs $31,8 \pm 4,8$, $p = 0,053$). Na análise de regressão logística apenas o nível de proteína C reativa mostrou uma influência com os resultados da DMF ($r = -2,411$, $p = 0,035$), embora este parâmetro não tenha diferido entre os grupos. A Tabela 6 resume os parâmetros ecocardiográficos.

Tabela 5 - Comparação dos grupos de pacientes com função diastólica normal e anormal

Parâmetro	Grupo com função diastólica normal (n = 14)	Grupo com função diastólica anormal (n = 20)	p valor
Idade (anos)	55 ± 6	58 ± 6	0,071
Sexo masculino, n (%)	4 (29)	7 (35)	0,702
Cor negra, n (%)	2 (14)	7 (35)	0,166
tabagismo, n (%)	1 (7)	1 (5)	0,875
IMC (kg/m ²)	31,8 ± 4,8	28,6 ± 4,4	0,053
PAS (mmHg)	135 ± 14	140 ± 16	0,360
PAD (mmHg)	79 ± 10	82 ± 11	0,376
PCR-t (mg/dL)	0,34 ± 0,30	0,47 ± 0,38	0,361
Colesterol total (mg/dL)	184 ± 30	186 ± 43	0,919
LDL-colesterol (mg/dL)	108 ± 28	108 ± 39	0,470
HDL-colesterol (mg/dL)	55 ± 11	47 ± 8	0,918
Glicemia (mg/dL)	132 ± 37	129 ± 33	0,797
HbA1c (%)	7,2 ± 1,3	6,9 ± 1,2	0,603

Legenda: Os dados estão expressos em média ± desvio padrão ou em proporções, quando indicado. IMC: índice de massa corporal, PAS: pressão arterial sistólica, PAD pressão arterial diastólica, PCR-t: proteína C-reativa, HbA1c: hemoglobina glicosilada.

Gráfico 5 - Dilatação mediada por fluxo na artéria braquial, por grupos de função diastólica



Legenda: DN: função diastólica normal, DA: função diastólica anormal.

Tabela 6 - Parâmetros ecocardiográficos em pacientes com função diastólica normal e anormal

Parâmetro	Grupo com função diastólica normal (n = 14)	Grupo com função diastólica anormal (n = 20)	p valor
E Mitral (m/s)	0,76 ± 0,15	0,79 ± 0,10	0,481
A Mitral (m/s)	0,82 ± 0,18	0,92 ± 0,18	0,118
TDE (ms)	209 ± 39	237 ± 51	0,076
TRIV (ms)	121 ± 17	123 ± 12	0,754
e' septal (cm/s)	8,57 ± 1,27	7,13 ± 1,40	0,004
e' lateral (cm/s)	11,27 ± 1,33	8,96 ± 1,24	<0,001
Relação E/A	0,95 ± 0,23	0,88 ± 0,16	0,321
Relação E/e'	7,65 ± 1,25	10,05 ± 2,00	<0,001
IPM VE	0,42 ± 0,05	0,39 ± 0,04	0,089
FC (bpm)	71 ± 10	71 ± 9	0,832
Diâmetro AE i (cm/m ²)	2,04 ± 0,27	2,20 ± 0,24	0,095
Volume AE i (mL/m ²)	28,9 ± 6,7	35,7 ± 8,2	0,013
MVE i (g/m ²)	80,8 ± 19,4	79,2 ± 8,8	0,780
Fração de ejeção VE	0,66 ± 0,06	0,66 ± 0,09	0,913

Legenda: Os dados estão expressos como média ± desvio padrão ou em proporções, quando indicado. E mitral: velocidade da onda E no fluxo mitral, A mitral: velocidade de onda A no fluxo mitral, TDE: tempo de desaceleração da onda E, TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico, e' septal: velocidade de onda e' no Doppler tecidual do anel mitral septal, e' lateral: velocidade da onda e' no Doppler tecidual do anel mitral lateral, Relação E/A: relação de velocidades de ondas E e A no fluxo mitral, Relação E/e': relação de velocidades da onda E no fluxo mitral e da velocidade média da onda e' no anel mitral septal e lateral, IPM VE: índice de performance miocárdica do ventrículo esquerdo, FC: frequência cardíaca, AE i: átrio esquerdo indexado, MVE i: massa ventricular esquerda indexada, VE: ventrículo esquerdo.

A função endotelial avaliada pela DMF apresentou pior resultado no grupo de pacientes DA do que no grupo de pacientes DN (Gráfico 5). Houve correlação entre o valor máximo da DMF e a relação E/e' (Gráfico 6), e com a velocidade da onda e' no anel mitral lateral (Gráfico 7), e entre o máximo da DMF e o IPM (Tabela 7). A IMT foi maior no grupo DA (0,86 ± 0,10 vs 0,77 ± 0,12 mm, p = 0,039).

Tabela 7 - Correlação entre a dilatação mediada por fluxo máxima e parâmetros de função diastólica

Parâmetro	r	p valor
E mitral	-0,137	0,441
A mitral	-0,382	0,026
TDE	-0,208	0,238
TRIV	0,129	0,466
Relação E/A	0,289	0,100
e' septal	0,058	0,744
e' lateral	0,509	0,002
Relação E/e'	-0,354	0,040
S pulmonar	0,012	0,943
D pulmonar	0,339	0,050
A pulmonar	-0,021	0,904
IPM VE	0,529	0,001

Legenda: E mitral: velocidade da onda E no fluxo mitral, A mitral: velocidade de onda A no fluxo mitral, TDE: tempo de desaceleração da onda E, TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico, e' septal: velocidade de onda e no Doppler tecidual do anel mitral septal, e' lateral: velocidade da onda e' no Doppler tecidual do anel mitral lateral, Relação E/e': relação de velocidades da onda E no fluxo mitral e da velocidade média da onda e' no anel mitral septal e lateral, S pulmonar: velocidade da onda 'S' no fluxo venoso pulmonar, D pulmonar: velocidade da onda 'D' no fluxo venoso pulmonar, A pulmonar: velocidade da onda 'A' no fluxo venoso pulmonar, IPM VE: índice de performance miocárdica do ventrículo esquerdo.

Gráfico 6 - Correlação entre a dilatação mediada por fluxo máxima (%) na artéria braquial e a relação E/e'

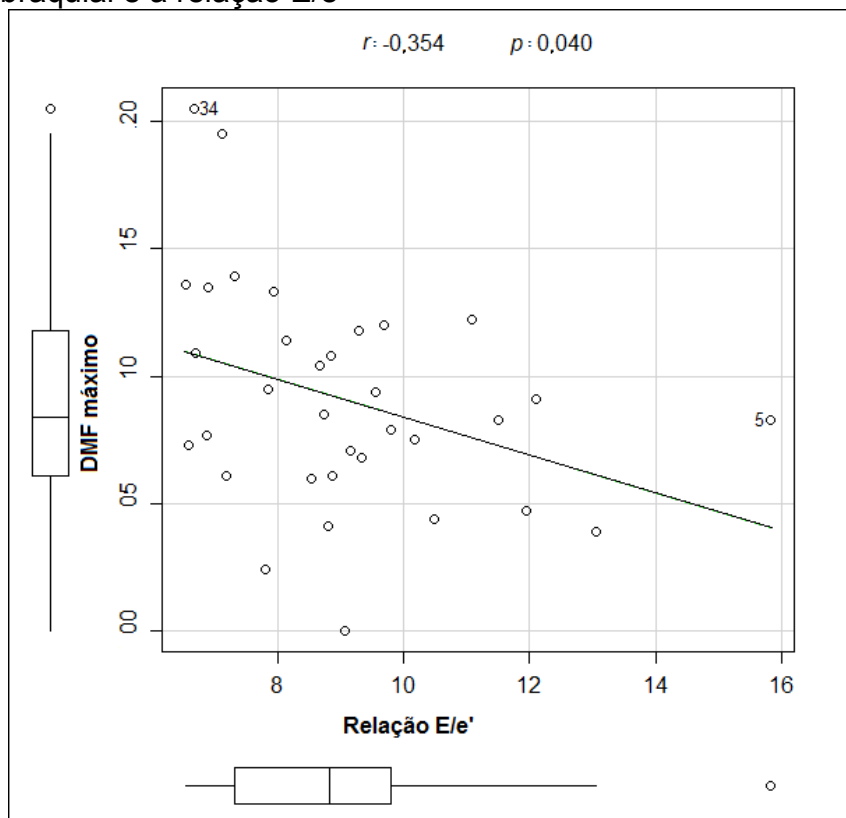
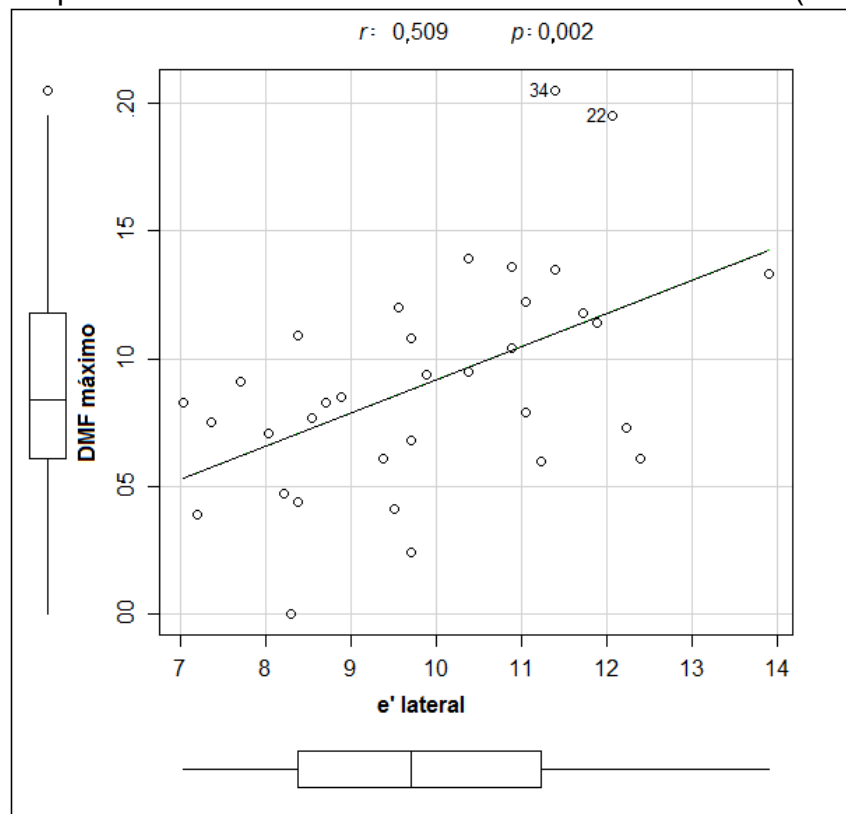


Gráfico 7 - Correlação entre a dilatação mediada por fluxo máxima (%) na artéria braquial e a velocidade da onda e' no anel mitral lateral (cm/s)



5 DISCUSSÃO

Existe debate quanto a qual seria a melhor classe de fármacos antihipertensivos em diabéticos tipo 2. Evidências^{6,69,76} sugerem que se devem utilizar fármacos que atuem no SRAA e como segunda opção os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC). Muito frequentemente estes pacientes necessitarão de mais de uma droga para controle da PA⁶ e a combinação de bloqueio do SRAA e BCC parece ser a mais adequada^{69,77}. As vantagens desta combinação seriam: melhor controle pressórico, efeitos metabólicos favoráveis, contrabalanço do aumento reflexo na atividade simpática induzida pelos BCC, redução do edema vasodilatatório, efeitos diuréticos e natriuréticos, dos antagonistas de canais de cálcio, efeito sinérgico sobre redução da proteinúria e da taxa de declínio da filtração glomerular, aumento da produção de óxido nítrico e redução da produção de citocinas, melhora no balanço fibrinolítico, melhora na distensibilidade arterial⁶.

Poucos estudos foram realizados comparando efeitos cardiovasculares de fármacos especificamente em hipertensos diabéticos^{6,67,71,77,90}, apesar da relevância deste tema. A maioria dos estudos comparativos teve como foco principal avaliar a eficácia antihipertensiva e de renoproteção^{6,91,92} e quando o foco foi a redução de DCV as intervenções foram mais frequentemente sobre controle mais rigoroso da glicemia ou da pressão arterial^{16,69-71}. Dentre os estudos que compararam efeito sobre desfechos cardiovasculares destacamos a análise do subgrupo de pacientes diabéticos do estudo ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events Through COMbination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension*), que demonstrou superioridade da combinação benazepril e anlodipino sobre a combinação benazepril e hidroclorotiazida na redução global de eventos, porém não cita redução da ocorrência de insuficiência cardíaca, nem análise de parâmetros ecocardiográficos. Uma meta-análise realizada com o grupo de pacientes diabéticos no estudo ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*)⁹³, que comparou fármacos que atuam no SRAA, telmisartan e ramipril, não demonstrou diferenças significativas nos desfechos cardiovasculares^{69,83}.

Já em pacientes hipertensos há muitos estudos comparando os efeitos de IECA e BRA sobre desfechos cardiovasculares^{83,94}. Ambas as classes parecem ter

os mesmos efeitos em longo prazo sobre a PA em hipertensos. Esta conclusão baseia-se na revisão de 77 estudos⁸³. Quanto aos efeitos colaterais, os IECA tem-se associado a um maior risco de tosse que os BRA^{83,95}. Não há evidências de um impacto de IECA ou BRA sobre a glicemia ou hemoglobina glicosilada ao se avaliar a população total de hipertensos⁹⁵, porém seu uso reduziu a incidência de novos casos de DM nestes⁷⁸. Os resultados quanto a avaliação de massa ventricular esquerda mostram redução com ambas as classes de fármacos, sem uma clara superioridade de uma sobre a outra, mais relacionada à redução da PA, mas também possivelmente relacionada a efeitos específicos sobre o SRAA independentes de níveis tensionais⁹⁵.

Foram demonstrados benefícios de várias intervenções farmacológicas sobre a função diastólica⁹⁶⁻¹⁰⁰, porém apesar da relevância clínica há poucos estudos prospectivos randomizados comparativos de fármacos⁹⁷⁻¹⁰⁰. Estudos testaram a reversibilidade da DD com bloqueadores de SRAA em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, mostrando resultados favoráveis independente do fármaco utilizado, desde que fosse reduzida a PA^{60,97-99}, porém, apesar de todos terem incluído pacientes diabéticos, não encontramos meta-análises ou estudos específicos com esta população. Em relação às ações sobre função endotelial, tanto IECA quanto BRA mostram efeito benéfico na melhora da DMF^{87,101-103}. Na tabela 8 demonstramos alguns estudos com efeitos de fármacos que atuam no SRAA sobre desfechos cardiovasculares.

A função diastólica tem sido de difícil avaliação por conta da multiplicidade de parâmetros avaliados^{85,96}. Desde o advento do Doppler tecidual estudos tem avançado em relação a este assunto. Uma dificuldade é a adequada categorização dos pacientes em graus de disfunção diastólica. Alguns autores consideram que a relação E/e' seria o melhor parâmetro para a avaliação e acompanhamento dos pacientes, assim como para avaliar impacto de intervenções terapêuticas^{44,45}. Nas diretrizes mais atuais a etapa inicial da avaliação da função diastólica baseia-se no Doppler tecidual e no volume atrial esquerdo⁸⁵. Ao realizar a revisão bibliográfica notamos que falta uniformidade nos critérios definidores de DD, pois estudos mais antigos ainda tinham um foco muito grande nas relações de ondas do fluxo mitral ao Doppler pulsado e que mais recentemente a relação E/e' tem predominado⁸⁵.

Tabela 8 - Estudos com efeitos de fármacos que atuam no SRAA sobre desfechos cardiovasculares

Estudo/Ano	População	Intervenção	Resultado
CALM II ¹⁰⁴ 2006	75 diabéticos hipertensos	Lisinopril isoladamente ou associado a candesartan	Redução similar de MVE, sem alteração do diâmetro do AE
VALLID ⁶⁵ 2007	384 hipertensos com DD	Valsartana ou placebo 38 semanas	Sem efeito significativo sobre onda e' e relação E/e'
ACCOMPLISH ⁷⁷ 2010	2842 diabéticos hipertensos	Benazepril combinado a anlodipino ou hidrocolorotiazida 30 meses	Redução no desfecho composto de eventos cardiovasculares com a combinação de anlodipino
Cheng J ⁷⁶ 2014	56694 diabéticos hipertensos	Meta-análise de 35 estudos com IECA e 13 estudos com BRA, comparados a placebo	Redução do risco de insuficiência cardíaca de 0,81 com IECA (0,71-0,93) e de 0,70 com BRA (0,59-0,82)
Bedirian R 2016	34 diabéticos hipertensos	Anlodipino combinado a losartana ou benazepril 12 semanas	Sem alteração da relação E/e', menores dimensões do AE com a combinação de losartana

Legenda: CALM II: *Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria*, ACCOMPLISH: *Avoiding Cardiovascular Events Through COMbination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension*, VALIDD: *Valsartan in Diastolic Dysfunction*, DD: disfunção diastólica, IECA: inibidor de enzima conversora de angiotensina, BRA: bloqueador de receptor de angiotensina, MVE: massa ventricular esquerda, AE: átrio esquerdo.

Foram reproduzidas em nossa amostra as condições atualmente preconizadas para o tratamento de hipertensos diabéticos⁶⁸ e todos receberam uma droga que atue no SRAA. Dentre os estudos que avaliaram reversibilidade da função diastólica os períodos de intervenção variaram desde duas semanas até 12 meses, sendo mais frequentemente entre 12 e 24 semanas^{65,96}, sendo definido para o nosso protocolo o período de 12 semanas. Houve redução significativa da pressão arterial no grupo losartana. Apesar disso, ao se comparar a magnitude da redução entre os grupos, não houve diferença significativa. A maioria dos estudos anteriores mostra eficácia antihipertensiva similar entre IECA e BRA, porém não encontramos estudos comparando losartana e benazepril.

Em nossa amostra houve uma alteração da relação E/A no grupo benazepril, que também foi o grupo onde houve maior mudança de categoria de função diastólica. Porém os dados são pouco consistentes para se afirmar se um esquema

terapêutico foi melhor que o outro. Um aumento da relação E/A tanto pode significar tanto uma piora quanto uma melhora de categoria. Por exemplo, aumentar de uma relação $E/A < 0,8$, que seria classe I, para uma relação entre 0,8 a 1,5 pode significar melhora caso os outros parâmetros definam o paciente como tendo diástole normal, mas pode significar piora caso os outros parâmetros o definam como tendo classe II, ou seja, padrão pseudonormal⁸⁵. Este é um dos grandes motivos pelos quais a avaliação da função diastólica é difícil. Já a relação E/e' possui uma correlação linear com as pressões de enchimento do VE, que indicam gravidade da disfunção diastólica^{85,105}. Outros parâmetros como o TRIV e a onda A tiveram melhores resultados no grupo losartana, mas são achados isolados dentro do contexto amplo de avaliação da diástole. Ao analisar a relação E/e' , que seria um melhor parâmetro, e outros critérios baseados no Doppler tecidual, não encontramos diferenças significativas entre os grupos benazepril e losartana em nossa amostra.

Houve diferença entre os grupos quando avaliamos o efeito sobre as dimensões do AE. Dentro do contexto da avaliação da função diastólica, o aumento do AE reflete o aumento da pressão atrial esquerda e correlaciona-se com a pressão diastólica final do VE⁸⁵. Houve melhores resultados no grupo losartana, do que no grupo benazepril. Porém um melhor resultado sobre as dimensões do átrio esquerdo em diabéticos pode não estar somente relacionado às ações sobre a função diastólica^{106,107,108}, sendo postulada uma miopatia atrial diabética¹⁰⁹. Outra possível explicação é a maior produção local de angiotensina no átrio esquerdo. Está descrita uma maior expressão das quimases na musculatura atrial esquerda, tornando-se mais importante no átrio a formação local de angiotensina por vias independentes da enzima conversora de angiotensina, que pode justificar uma melhor ação de BRA no átrio esquerdo⁶¹. Não há estudos específicos comparando os efeitos de IECA e BRA sobre as dimensões do átrio esquerdo, porém dados de estudos comparativos do efeito protetor destas classes de drogas sobre prevenção de recidiva de FA mostram benefício com ambas¹⁰⁸, porém com resultados mais favoráveis aos BRA, podendo sugerir que a ação das quimases realmente tenha uma relevância clínica, pela produção local de angiotensina II através de vias independentes da enzima conversora⁶¹. Um dos poucos estudos onde foi avaliado o diâmetro do átrio esquerdo foi o estudo CALM II (*Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria*), que comparou o efeito da combinação candesartan e lisinopril com lisinopril isoladamente, mostrando resultados similares sobre a redução da massa ventricular

esquerda e não mostrou alterações do diâmetro do átrio esquerdo com o tratamento, porém não avaliou o volume atrial e ambos os grupos receberam um BRA¹⁰⁴.

Houve uma tendência a melhores resultados sobre a massa ventricular esquerda no grupo losartana. O desenvolvimento de hipertrofia ventricular está relacionado não somente à PA, mas também à atividade do SRAA, e a concentração de angiotensina II correlaciona-se ao grau de hipertrofia, de modo independente dos níveis pressóricos⁶⁶ e talvez o uso de um BRA tenha vantagens neste aspecto.

Não encontramos diferenças significativas entre os grupos no que tange à DMF ao comparar as terapias anti-hipertensivas, porém nota-se aumento não significativo do percentual de dilatação da artéria braquial em ambos os grupos. Talvez um número maior de pacientes pudesse comprovar isto, como já ocorreu em outros estudos^{67,87}. Os estudos comparativos de um modo geral não mostram diferenças entre IECA e BRA sobre a função endotelial¹⁰³. Na análise de regressão logística apenas o valor de PCR teve influência sobre os resultados da DMF, fato este já relatado na literatura⁶⁷.

Ao se dividir os pacientes entre grupos de função diastólica normal e anormal ao final do tratamento e comparar a DMF neste momento, encontramos resultados significativos. A DMF foi pior no grupo com função diastólica alterada. Esta correlação pode significar que a DE esteja envolvida na gênese da DD nestes pacientes^{56,60} e seja uma alteração cardiovascular precedente às demais. O grupo com DA também apresentou piores resultados na avaliação da IMT, demonstrando um dano vascular difuso, que já foi demonstrado em outros estudos^{54,55}.

Na análise de correlação a DMF máxima mostrou correlação negativa com o melhor parâmetro de avaliação diastólica, que é a relação E/e'. Quanto maior esta relação E/e', pior é a função diastólica e menor a DMF, ou seja pior a função endotelial. Esta correlação já foi demonstrada em pacientes com DM tipo 1^{22,54,55}, porém não em pacientes com DM tipo 2. A tabela 9 demonstra alguns estudos que avaliaram DMF e função diastólica. Encontramos também correlação entre a DMF máxima e a velocidade da onda e' no anel mitral lateral, porém não com a velocidade da onda e' no anel mitral septal. Outro índice que mostrou correlação com a DMF foi o IPM do VE. Inicialmente desenvolvido para avaliar o ventrículo direito, este índice passou a ser utilizado também para avaliação sisto-diastólica do VE⁸⁶. Maiores valores de IPM indicam uma pior função sisto-diastólica.

Acreditamos que a DE esteja envolvida na fisiopatologia do surgimento de DD nestes pacientes e que a detecção desta possa ocorrer mesmo antes da instalação das alterações diastólicas. Os mecanismos envolvidos na gênese da DE e da DD podem ser similares e fatores neuro-humorais podem estar envolvidos na fisiopatologia ambas. Uma evidência a favor disto é que o uso de IECA melhora tanto a DE quanto a DD¹¹⁰. Estudos correlacionaram o grau de DE com a gravidade da insuficiência cardíaca, porém ainda não está claro se a DD agrava com a progressão da DE¹¹⁰.

Tabela 9 - Estudos correlacionando diástole e função endotelial

Estudo/Ano	População	Comparação	Resultados principais
Ma LN ¹¹⁰ 2000	40 pacientes com doença coronariana	DMF vs função diastólica	Correlação da DMF máxima com a relação E/A
Charvat J ⁵⁷ 2005	DM tipo 2	DMF vs SPECT	Correlação de alterações do SPECT miocárdico com DD e com DE, mas não correlacionou estas duas
Shivalkar B ⁵⁴ 2006	100 pacientes com DM tipo 1	DMF vs função diastólica	Correlação da DMF máxima com alterações do Doppler tecidual do anel mitral
Uslu N ⁵⁸ 2006	32 pacientes com disfunção erétil	DMF vs DD	Correlação da DMF máxima com relação E/e' e relação E/A
Elesber AA ⁵⁹ 2007	160 pacientes sem doença coronariana em cateterismo	Função endotelial coronária vs DD	Correlação entre o incremento de fluxo coronário e a velocidade da onda e' no anel mitral
Leung M ⁵⁶ 2014	96 pacientes com DM tipo 2	DMF vs reserva funcional diastólica pós esforço	Correlação da DMF máxima com relação E/e' pós esforço e variação da e', mas não com valores em repouso
Bedirian R 2016	34 diabéticos hipertensos	DMF x função diastólica	Correlação da DMF máxima com relação E/e', velocidade da onda e' no anel mitral lateral e com o IPM do VE

Legenda: DM: diabetes mellitus, DMF: dilatação mediada por fluxo, DD: disfunção diastólica, DE: disfunção endotelial, IPM: índice de performance miocárdica, VE: ventrículo esquerdo, SPECT: *single photon emission tomography*.

Uma limitação do nosso estudo é o número de pacientes. O perfil de pacientes em nosso serviço, ligado ao um hospital terciário, possui um grande número de complicações que constituíam critérios de exclusão para nosso estudo. Um dos principais motivos para exclusão dos pacientes foi a necessidade do uso de

insulina, muito frequente em nosso ambulatório. A insulina pode ter efeitos vasculares que dificultariam a análise²¹. Por outro lado muitos dos pacientes que poderiam ser incluídos já estão em outros protocolos de pesquisa na instituição. Outra limitação é a coexistência de HAS em todos os pacientes, que também contribui para a ocorrência de DD. A coexistência de HAS e DM tipo 2 é muito frequente^{6,52}, e deste modo a amostra avaliada representa uma parcela expressiva dos pacientes diabéticos e também um grupo de maior risco¹¹¹, no qual a detecção de alterações precoces pode ter implicações prognósticas mais expressivas. Mesmo assim, será importante estudar também pacientes com DM tipo 2 sem HAS coexistente, para avaliar se a mesma correlação existe neste grupo, de modo independente da HAS, como já demonstrado no DM tipo 1⁵⁴.

Em relação a perspectivas futuras, a fisiopatologia da DD ainda não está esclarecida e testar a correlação com a DE pode abrir um campo novo para pesquisas nesta área. Um campo de pesquisa poderá ser avaliar se a DE precede o surgimento da DD e até mesmo da HAS em pacientes diabéticos ou com síndrome metabólica. O SRAA parece ter papel central neste processo e intervenções terapêuticas sobre este devem fazer parte dos protocolos de pesquisa de DM, DE e DD Outra possibilidade de pesquisa é avaliar a correlação de DE com o desenvolvimento futuro de cardiomiopatia diabética^{12,30,39,41}.

CONCLUSÕES

Houve diferenças entre os grupos em parâmetros isolados de função diastólica, sem permitir uma conclusão sobre superioridade de um dos esquemas terapêuticos sobre o outro.

O tratamento combinado de losartana associada a anlodipino mostrou-se melhor que o tratamento combinado de benazepril associado a anlodipino em relação às dimensões do átrio esquerdo. Houve uma tendência a melhores resultados da massa ventricular esquerda no grupo tratado com losartana.

A função endotelial foi pior no grupo de pacientes com disfunção diastólica quando comparados ao grupo de pacientes com função diastólica normal e houve correlação entre a DMF e parâmetros ecocardiográficos de função diastólica.

O grupo com disfunção diastólica apresentou maior espessura do complexo médio-intimal das carótidas que o grupo com função diastólica normal.

REFERÊNCIAS

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-128.
2. Gaziano TA, Gaziano M. Global Burden of Cardiovascular Disease in: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Volume I. 9th Edition. Elsevier. 2012.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72. Erratum in: *JAMA*. 2003; 290:197.
4. Lessa I. Epidemiologia da hipertensão arterial e insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev Bras Hipertens*. 2001;8(4):383-92.
5. Schmidt MI, Duncan BB, Hoffmann JF, Moura Ld, Malta DC, Carvalho RM. Prevalence of diabetes and hypertension based on self-reported morbidity survey, Brazil, 2006 *Rev Saúde Pública* 2009; 43:Supl. 2.
6. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Verdecchia P. Choice of ACE inhibitor combinations in hypertensive patients with type 2 diabetes: update after recent clinical trials. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:411-27.
7. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão – DBH – VI. *Rev Bras Hipertens* 2010;17:7-60. OU Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:1-51. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:553.
8. Pieske B, Wachter R. Impact of diabetes and hypertension on the heart. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23:340-9.
9. 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.
10. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ et al; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). 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 Heart J.* 2007;28(1):88-136.

11. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23) *BMJ.* 1998;316:823-8.
12. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension.* 2001;37:1053-9. Erratum in: *Hypertension.* 2001;37:1350.
13. Meththananda HM, Weerathna HTP, Umesha D. Cardiovascular risk assessment in type 2 diabetes mellitus: comparison of the World Health Organization/International Society of Hypertension risk prediction charts versus UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Vascular Health Risk Manag* 2015;11:583-9.
14. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, Skøtt P, Edsberg B, Bahnsen M, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296:156-60.
15. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension.* 1992;19:403-18.
16. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998;317:703-13. Erratum in: *BMJ.* 1999;318:29.
17. Kaplan N. Primary hypertension: pathogenesis. In: Kaplan NM, Victor RG, eds. *Kaplan's clinical hypertension.* 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.42-107.
18. Lam DW, LeRoith D. Metabolic Syndrome. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015.
19. Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, Quignard-Boulangé A, Negrel R, Ailhaud G, Seydoux J, Meneton P, Teboul M. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J.* 2001;15:2727-9.
20. Nosadini R, Sambataro M, Thomaseth K, Pacini G, Cipollina MR, Brocco E, et al. Role of hyperglycemia and insulin resistance in determining sodium retention in non-insulin-dependent diabetes. *Kidney Int.* 1993;44:139-46.

21. Randeree HA, Omar MA, Motala AA, Seedat MA. Effect of insulin therapy on blood pressure in NIDDM patients with secondary failure. *Diabetes Care*. 1992; 15:1258-63.
22. Ravikumar R, Deepa R, Shanthirani C, Mohan V. Comparison of carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and brachial artery flow mediated dilatation in diabetic and nondiabetic subjects (The Chennai Urban Population Study [CUPS-9]). *Am J Cardiol*. 2002;90:702-7.
23. 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;106:2085-90.
24. Çiftel M, Ertug H, Parlak M, Akçürin G, Kardelen F. Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus and the association with diastolic dysfunction. *Diab Vasc Dis Res*. 2014;11:19-25.
25. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11:61-74.
26. Hurst RT, Ng DWC, Kendall C. Clinical Use of Carotid Intima-Media Thickness: Review of the Literature. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2007;20:907-14.
27. Kawano N, Emoto M, Mori K, Yamazaki Y, Urata H, Tsuchikura S et al. Association of endothelial and vascular smooth muscle dysfunction with cardiovascular risk factors, vascular complications, and subclinical carotid atherosclerosis in type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19:276-84.
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;26:631-40.
29. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev*. 2010;9:830-4.
30. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA et al. International Brachial Artery Reactivity Task Force. 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;39:257-65. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1082.
31. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasan RS, Keaney JF Jr et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;109:613-9.

32. Yilmaz S, Canpolat U, Aydogdu S, Abboud HE. Diabetic Cardiomyopathy; Summary of 41 Years. *Korean Circ J*. 2015;45:266-72.
33. Muniyappa R, Iantorno M, Quon MJ. An Integrated View of Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37:685-711.
34. Meigs JB, O'Donnell CJ, Tofler GH, Benjamin EJ, Fox CS, Lipinska I, et al. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: The Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2006;55:530-7.
35. Zimmet P, Alberti KG, Serrano Ríos M. A new international diabetes federation worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1371-6.
36. Felício JS, Pacheco JT, Ferreira SR, Plavnik F, Moisés VA, Kohlmann O Jr et al. Hyperglycemia and nocturnal systolic blood pressure are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive diabetic patients. *Cardiovascular Diabetology*. 2006;5:19.
37. Lim HS, MacFadyen RJ, Lip GYH. Diabetes Mellitus, the Renin-Angiotensin-Aldosterone System, and the Heart. *Arch Intern Med*. 2004;164:1737-48.
38. Lip GYH, Varughese GI. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Perspectives on epidemiological and pathophysiological links. *Int J Cardiol*. 2005;105:319-21.
39. Uusitupa M, Mustonen J, Airaksinen J: Diabetic heart muscle disease. *Ann Med*. 1990;22:377-86.
40. Okoshi K, Guimarães JFC, Di Muzio BP, Fernandes AAH, Okoshi MP. Miocardiopatia Diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51:160-7.
41. Codinach-Huix P, Freixa Pamias R. Diabetic cardiomyopathy: concept, heart function, and pathogenesis. *An Med Interna*. 2002;19:313-20.
42. From AM, Scott CG, Chen HH. The Development of Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus and Preclinical Diastolic Dysfunction: A Population Based Study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:300-5.
43. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1943-9.
44. Patil MB, Nishkal Prabhu A Burji. Echocardiographic Evaluation of Diastolic Dysfunction in Asymptomatic Type 2 Diabetes Mellitus. *J Assoc Physicians India*. 2012;60:23-6.
45. From AM, Scott CG, Chen HH. Changes in diastolic dysfunction in diabetes mellitus over time. *Am J Cardiol*. 2009;103:1463-6.

46. Verma, A., Solomon, S. Diastolic Dysfunction as a Link Between Hypertension and Heart Failure. *Med Clin N Am.* 2009;93:647-64.
47. Di Bonito P, Moio N, Cavuto L, Covino G, Murena E, Scilla C et al. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. *Diabet Med.* 2005;22:1720-5.
48. Chaudhary AK, Aneja GK, Shukla S, Razi SM. Study on Diastolic Dysfunction in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus and its Correlation with Glycosylated Haemoglobin (HbA1C). *J Clin Diagn Res.* 2015;9:OC20-2.
49. Milwidsky A, Maor E, Kivity S, Berkovitch A, Zekry SB, Tenenbaum A et al. Impaired fasting glucose and left ventricular diastolic dysfunction in middle-age adults: a retrospective cross-sectional analysis of 2971 subjects. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:119.
50. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart.* 2007;93:155-8.
51. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;47:320-32.
52. No authors listed. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens.* 1993;11:309-17.
53. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care.* 2001;24:1614-9.
54. Shivalkar B, Dhondt D, Goovaerts I et al. Flow mediated dilatation and cardiac function in type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2006;97:77-82.
55. Eltayeb AA, Ahmad FA, Sayed DM, Osama AM. Subclinical vascular endothelial dysfunctions and myocardial changes with type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *Pediatr Cardiol.* 2014;35:965-74.
56. Leung M, Phan V, Leung DY. Endothelial function and left ventricular diastolic functional reserve in type 2 diabetes mellitus. *Open Heart.* 2014;1:e000113.
57. Charvát J, Michalova K, Chlumsky J, Valenta Z, Kvapil M. The Association between Left Ventricle Diastolic Dysfunction and Endothelial Dysfunction and the Results of Stress Myocardial SPECT in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes. *J Int Med Res.* 2005;33:473-82.
58. Uslu N, Eren M, Gorgulu S, Alper AT, Orhan AL, Yildirim A et al. Left ventricular diastolic function and endothelial function in patients with erectile dysfunction. *Am J Cardiol.* 2006;97:1785-8.

59. Elesber AA, Redfield MM, Rihal CS, Prasad A, Lavi S, Lennon R et al. Coronary endothelial dysfunction and hyperlipidemia are independently associated with diastolic dysfunction in humans. *Am Heart J.* 2007;153:1081-7.
60. Zile MR, Brutsaert DL. New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part II Causal Mechanisms and Treatment. *Circulation.* 2002;105:1503-8.
61. Ahmad S, Simmons T, Varagic J, Moniwa N, Chappell MC, Ferrario CM. Chymase-Dependent Generation of Angiotensin II from Angiotensin-(1-12) in Human Atrial Tissue. *PLoS ONE.* 2011;12:e28501.
62. Kawata T, Daimon M, Miyazaki S, Ichikawa R, Maruyama M, Chiang SJ et al. Coronary microvascular function is independently associated with left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:98.
63. Diez, J. Towards a New Paradigm About Hypertensive Heart Disease. *Med Clin N Am.* 2009;93:637-45.
64. Chinnaiyan KM, Alexander D, McCullough PA. Role of Angiotensin II in the Evolution of Diastolic Heart Failure. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2005;7:740-7
65. Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, Bourgoun M, Daley WL, Purkayastha D et al for the Valsartan in Diastolic Dysfunction (VALIDD) Investigators. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet.* 2007; 369: 2079-87.
66. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BMW. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet.* 2007;369:1208-19.
67. 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;25:785-91.
68. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2012. *Diabetes Care.* 2012;35:S11-63.
69. Aksnes TA, Skårn SN, Kjeldsen SE. Treatment of hypertension in diabetes: what is the best therapeutic option? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012;10:727-34.
70. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive bloodpressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet.* 1998;351:1755-62.

71. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L et al; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-40.
72. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121-58.
73. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
74. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/ impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123:2799-810.
75. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010;304:61-8.
76. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Han F, Li X, He X, Li Q, Chen J. 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;174:773-785.
77. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB et al. ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:77-85.
78. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbittel BHR et al for the HOPE Study Investigators. Ramipril and the Development of Diabetes. *JAMA*. 2001;286:1882-5.
79. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators, Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. *Lancet*. 2000;355:253-9
80. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, Faire U et al for the LIFE Study Group, Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:1004-10.

81. Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA. Pathways for Angiotensin II Generation in Intact Human Tissue Evidence From Comparative Pharmacological Interruption of the Renin System. *Hypertension*. 1998;32:387-92.
82. Ferrario CM. Addressing the theoretical and clinical advantages of combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system: antihypertensive effects and benefits beyond BP control. *Life Sci*. 2010;86:289-99.
83. Sanders GD, Coeytaux R, Dolor RJ, Hasselblad V, Patel UD, Powers B et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs), Angiotensin II Receptor Antagonists (ARBs), and Direct Renin Inhibitors for Treating Essential Hypertension: An Update. Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2011;11-EHC063-EF. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0016348/>
84. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28:1-39.
85. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:107-33.
86. Tei C, Ling LH, Hodge DJ et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance; a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1995; 26: 327-66.
87. Gismondi RA, Oigman W, Bedirian R, Pozzobon CR, Ladeira MC, Neves MF. Comparison of benazepril and losartan on endothelial function and vascular stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015; Mar 17. pii: 1470320315573681. [Epub ahead of print]
88. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006). *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:75–80.
89. Von Bibra H, Diamant M, Scheffer PG, Siegmund T, Schumm-Draeger PM. Rosiglitazone, but not glimepiride, improves myocardial diastolic function in association with reduction in oxidative stress in type 2 diabetic patients without overt heart disease. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5:310–8.
90. Grossman E, Shemesh J, Shamiss A, Thaler M, Carroll J, Rosenthal T: Left ventricular mass in diabetes-hypertension. *Arch Int Med*. 1992;152:1001-4.

91. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:646-61.
92. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3:428-38.
93. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
94. Powers B, Greene L, Balfe LM. Updates on the Treatment of Essential Hypertension: A Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin II Receptor Blockers, and Direct Renin Inhibitors. Supplement to *Journal of Managed Care Pharmacy JMCP* October 2011 Vol. 17, No. 8.
95. Matchar DB; Douglas C. McCrory; Lori A. Orlando; Manesh R. Patel; Uptal D. Patel; Meenal B. Patwardhan; Benjamin Powers; Gregory P. Samsa; and Rebecca N. Gray. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension *Ann Intern Med.* 2008;148:16-29.
96. Ha JW, Oh JK. Therapeutic Strategies for Diastolic Dysfunction: A Clinical Perspective. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2009;17:86-95.
97. Campbell RT, Jhund PS, Castagno D, Hawkins NM, Petrie MC, McMurray JJ. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2349-56.
98. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W et al; Aldo-DHF Investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309:781-91.
99. Solomon S, Verma A, Desai A, Hassanein A, Izzo J, Oparil S et al. Effect of Intensive Versus Standard Blood Pressure Lowering on Diastolic Function in Patients With Uncontrolled Hypertension and Diastolic Dysfunction. *Hypertension.* 2010;55:241-248.
100. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362:777-81.

101. Cheetham C, O'Driscoll G, Stanton K, Taylor R, Green D. Losartan, an angiotensin type 1 receptor antagonist, improves conduit vessel endothelial function in Type II diabetes. *Clinical Science*. 2001;100:13-7.
102. 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;216:7-16
103. 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:e90217.
104. Andersen NH, Poulsen SH, Poulsen PL, Knudsen ST, Helleberg K, Hansen KW, et al. Effects of blood pressure lowering and metabolic control on systolic left ventricular function in type II diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)*. 2006;111:53-9.
105. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000;102:1788-94.
106. Mondillo S, Cameli M, Caputo ML, Lisi M, Palmerini E, Padeletti M, Ballo P. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:898-908.
107. Muranaka A, Yuda S, Tsuchihashi K, Hashimoto A, Nakata T, Miura T et al. Quantitative assessment of left ventricular and left atrial functions by strain rate imaging in diabetic patients with and without hypertension. *Echocardiography* 2009;26:262-71.
108. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B et al. Angiotensin II Receptor Blockade Reduces New-Onset Atrial Fibrillation and Subsequent Stroke Compared to Atenolol The Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *JACC*. 2005;45:712-9.
109. Kadappu KK, Boyd A, Eshoo S, Haluska B, Yeo AE, Marwick TH, Thomas L. Changes in left atrial volume in diabetes mellitus: more than diastolic dysfunction? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13:1016-23.
110. Ma LN, Zhao SP, Gao M, Zhou QC, Fan P. Endothelial dysfunction associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol*. 2000;72:275-9.
111. Bitton A, Thomas Gaziano T. The Framingham Heart Study's Impact on Global Risk Assessment. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53:68-78.

ANEXO A – Aprovação pelo Comitê de Ética

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 ANLÓDIPINO: 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

RIO DE JANEIRO, 11 de Maio de 2012

Assinado por:
WILLE OIGMAN

ANEXO B – 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 CORAÇÃO, RIGIDEZ VASCULAR E FUNÇÃO ENDOTELIAL

Instituição: Faculdade de Medicina 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 ultra-som 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 ultra-som 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. Não deixa seqüelas.
- Ecocardiograma transtorácico: é o exame de ultra-som 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.
- Ultra-sonografia de carótidas: é um exame de ultra-som 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.
- Ultra-sonografia de artérias renais: é um exame de ultra-som 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?

Etapa 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.

Etapa 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 frequentes 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 C – Comprovação de aprovação do 1º artigo científico

Original Article

jraas

Comparison of benazepril and losartan on endothelial function and vascular stiffness in patients with Type 2 diabetes mellitus and hypertension: A randomized controlled trial

Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System
2015, Vol. 16(4) 967–974
© The Author(s) 2015
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1470320315573681
jra.sagepub.com


Ronaldo AOC Gismondi, Wille Oigman, Ricardo Bedirian,
Cesar R Pozzobon, Marcia C Boaventura Ladeira and Mario F Neves

Abstract

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

Materials and methods: We included hypertensive diabetic patients with an office systolic blood pressure (BP) \geq 130 mmHg and/or diastolic BP \geq 80 mmHg. Patients were rolled over to amlodipine for 6 weeks, then we performed C-reactive protein assays, BP measurement and vascular tests; next, patients were randomized to benazepril or losartan. The tests were repeated after 12 weeks.

Results: We randomized 14 patients to benazepril and 16 to losartan. There were no differences in systolic (139 versus 134 mmHg, $p = 0.618$) and diastolic (82 versus 80 mmHg, $p = 0.950$) BP at the end of the study. C-reactive protein values were lower in the benazepril group (0.38 versus 0.42 mg/dl, $p = 0.020$). There was a slightly higher flow-mediated vasodilation (FMD) response in the benazepril group (45% increase, $p = 0.057$) than in the losartan group (19% increase, $p = 0.132$). Both central systolic BP (129 versus 123 mmHg, $p = 0.934$) and carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) (8.5 versus 8.5 m/s, $p = 0.280$) were the same between groups.

Conclusions: Hypertensive diabetic patients using benazepril had a greater reduction in C-reactive protein, and a slight improvement in FMD, than those taking losartan.

Keywords

Benazepril, blood pressure, comparison study, C-reactive protein, diabetes mellitus, endothelium, hypertension, losartan, renin-angiotensin system, vascular stiffness, vasodilation

Date received: 3 November 2014; accepted: 31 December 2014

ANEXO D – Comprovação de submissão do 2º artigo científico

The screenshot displays a web interface for a Content Management System. At the top, the title "Content Management System" is prominently displayed. Below it, a navigation bar includes links for "REGISTER", "FAQS", and "CONTACT US". A welcome message identifies the user as "Prof. Ricardo Bedirian as Author". The main content area is titled "Welcome to Author Module" and features two tabs: "General Articles" (selected) and "Hot Topic Articles". The selected tab shows a list of manuscript details:

Journal/Book Title:	The Open Cardiovascular Medicine Journal
Manuscript Reference#:	BSP-TOCMJ-2015-120
Manuscript Title:	Correlation between diastolic function and endothelial function in patients with type 2 diabetes and hypertension
Author:	Prof. Ricardo Bedirian
Affiliation:	Clinical Medicine
Country:	Brazil
Co-Authors:	Marcia Bueno Castier Marcia Cristina Boaventura Ladeira Ricardo Bedirian Mario Fritsch Neves Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi Cesar Romaro Pozzobon Wille Oigman

At the bottom of the content area, there is a "Download Files" link.