



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Cesar Romaro Pozzobon

**Estudo da função vascular em hipertensos com diabetes tipo 2 em uso de
losartana ou anlodipino**

Rio de Janeiro

2013

Cesar Romaro Pozzobon

**Estudo da função vascular em hipertensos com diabetes tipo 2 em uso de losartana ou
anlodipino**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Wille Oigman

Rio de Janeiro

2013

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

P894 Pozzobon, Cesar Romaro.
Estudo da função vascular em hipertensos com diabetes tipo 2 em uso de losartana ou anlodipino / Cesar Romaro Pozzobon – 2013.
98 f. : il.

Orientador: Wille Oigman
Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto Faculdade de Ciências Médicas. Pós-Graduação em Ciências Médicas.

1. Hipertensão – Teses. 2. Diabetes Mellitus Tipo 2 - Teses. 3. Endotélio vascular - Teses. 4. Losartana - Teses. I. Oigman, Wille. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 613.379-008.64

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

Assinatura

Data

Cesar Romaro Pozzobon

**Estudo da função vascular em hipertensos com diabetes tipo 2 em uso de losartana
ou anlodipino**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 10 de outubro de 2013.

Orientador: _____
Prof. Dr. Wille Oigman
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Mario Fritsch Neves
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Daniel Arthur Barata Kasal
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof^a. Dra. Andrea Rocha de Lorenzo
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2013

DEDICATÓRIA

Aos meus amores, minha mulher Fernanda e meu filho João Pedro...

AGRADECIMENTOS

À minha eterna amiga, companheira, minha esposa Fernanda, sem a qual nada teria sido possível. Sua participação foi fundamental para conclusão deste projeto. Obrigado linda...;

Ao meu filho, João Pedro, o maior presente que podia ter recebido este ano e que, sem dúvidas, contribuiu para que conseguisse chegar até o final;

Aos meus pais Sandra e Eduardo, por terem, ao longo da vida, me transmitido exemplos de responsabilidade e profissionalismo, além da importância de se dedicar com seriedade àquilo que se deseja conquistar;

Aos meus queridos irmãos Rafael, Marcella, Fernanda, Gabriel, Matheus, Duda, Felipe e Maria Luiza, fontes de orgulho e inspiração;

Ao meu orientador, professor Wille Oigman, que com sua experiência e paciência me ajudou durante esses dois anos;

Ao amigo e professor Mário Fritsch, incansável e sempre disponível para me ajudar no dia-a-dia do ambulatório e no manejo dos pacientes;

Ao meu amigo Ronaldo Gismondi, mentor deste grande projeto e responsável pela realização da maior parte dos exames com os pacientes;

À minha amiga Márcia Ladeira, colega de projeto e grande incentivadora para darmos início a este trabalho;

Ao amigo Ricardo Bedirian, obrigado pela colaboração e realização de todos os ecocardiogramas;

Às minhas queridas amigas Cristina e Cláudia, do Departamento de Clínica Médica, sem as quais não teria conseguido organizar e realizar os atendimentos do ambulatório;

E, finalmente, meu agradecimento aos pacientes, cuja disponibilidade e comprometimento foram indispensáveis para finalização do projeto...

RESUMO

POZZOBON, Cesar Romaro. *Estudo da função vascular em hipertensos com diabetes tipo 2 em uso de losartana ou anlodipino*. 2013. 99f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

As doenças cardiovasculares permanecem como a principal causa de morte no mundo, e têm a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) como uns dos seus principais fatores de risco. Sabidamente, a HAS e o DM2 são doenças frequentemente associadas. A escolha dos fármacos anti-hipertensivos a serem utilizados no tratamento de pacientes hipertensos diabéticos tem como objetivo o controle da pressão arterial, a redução da morbimortalidade das complicações macro e microvasculares. Alterações na função endotelial precedem as alterações morfológicas do vaso e contribuem para o desenvolvimento das complicações macrovasculares. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação de alterações vasculares funcionais com o uso de losartana ou anlodipino em pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2. Foi realizado um estudo transversal com coleta de dados prospectiva. Os pacientes incluídos foram randomizados e divididos em dois grupos, sendo avaliados na sexta semana da utilização de losartana 100 mg/dia ou anlodipino 5 mg/dia, com aferição da PA, realização de monitorização ambulatorial da pressão arterial e testes para avaliação de parâmetros vasculares como tonometria de aplanção, velocidade de onda de pulso (VOP) e dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial. Foram incluídos 42 pacientes, 21 em cada grupo. A distribuição da amostra demonstrou uma predominância do sexo feminino (71%) nos dois grupos e uma semelhança na idade média dos pacientes ($54,0 \pm 6,9$ anos, no grupo losartana e $54,9 \pm 4,5$ anos, no grupo anlodipino). A média dos valores de pressão arterial na sexta semana foram $153 \pm 19/90 \pm 9$ mmHg no grupo losartana e $145 \pm 14/84 \pm 8$ mmHg no grupo anlodipino, não havendo diferença estatística entre os grupos. O *augmentation index* (AIx; $30 \pm 9\%$ vs. $36 \pm 8\%$, $p=0,025$), assim como a *augmentation pressure* (16 ± 6 mmHg vs. 20 ± 8 mmHg, $p=0,045$) foram menores no grupo anlodipino do que no grupo losartana. Os valores obtidos para VOP e DMF foram semelhantes nos dois grupos. Em pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2, o tratamento com anlodipino em dose média comparado com losartana em dose máxima associou-se a menores níveis de pressão arterial casual. Menores valores de AIx foram observados no grupo anlodipino, com um padrão de reflexão da onda de pulso mais favorável neste grupo. Os valores da VOP e DMF encontrados foram semelhantes nos dois grupos podendo sugerir influências da losartana sobre os parâmetros vasculares independentes do efeito pressórico.

Palavras-chave: Hipertensão. Diabetes. Losartana. Anlodipino. Alterações Vasculares. Disfunção Endotelial.

ABSTRACT

POZZOBON, Cesar Romaro. *Functional vascular study in hypertensive subjects with type 2 diabetes using losartan or amlodipine*. 2013.99f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

Cardiovascular diseases are still the leading cause of death worldwide, and hypertension and diabetes are among its major risk factors. It is well known that hypertension and type 2 diabetes are often associated diseases. The choice of antihypertensive drugs to be used in the treatment of hypertensive patients with diabetes aims to control blood pressure, reducing morbidity and mortality from macrovascular and microvascular complications. Changes in endothelial function precede morphological vascular changes and contribute to the development of macrovascular complications. The aim of this study was to evaluate the association of vascular function with the use of losartan or amlodipine in hypertensive type 2 diabetics. A cross-sectional study was conducted with patients randomly divided into two groups, being evaluated in the sixth week of using losartan 100 mg / day or amlodipine 5 mg / day, with BP measurement, performance of ambulatory blood pressure monitoring and tests to evaluate vascular parameters such as applanation tonometry, pulse wave velocity (PWV) and flow-mediated dilatation (FMD) of the brachial artery. We included 42 patients, 21 in each group. The distribution of the sample showed a female predominance (71%) in both groups and a similarity in the average age (54.0 ± 6.9 years in the losartan group and 54.9 ± 4.5 years in group amlodipine). At 6 weeks of antihypertensive treatment, the mean blood pressure values were $153 \pm 19/90 \pm 9$ mmHg in the losartan group and $145 \pm 14/84 \pm 8$ mmHg in the amlodipine group, with no statistical difference between the groups. The augmentation index (AIx; 30 ± 9 vs. $8 \pm 36\%$, $p=0.025$) as well as augmentation pressure (16 ± 6 vs. 8 ± 20 mmHg, $p=0.045$) in the amlodipine group was lower than in group losartan. The values obtained for PWV and FMD were similar in both groups. In hypertensive patients with type 2 diabetes, treatment with amlodipine on average dose compared to maximum dose of losartan was associated with lower levels of casual blood pressure. Lower values of AIx were observed in the amlodipine group, with a more favorable standard pulse wave reflection in this group. The similar values of PWV and FMD in the two groups may suggest influences of losartan on vascular parameters independent of the blood pressure effect.

Keywords: Hypertension. Diabetes. Losartan. Amlodipine. Vascular changes. Endothelial dysfunction

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Causas de exclusão dos pacientes após avaliação no ambulatório.....	38
Figura 2 -	Fluxograma de seleção dos pacientes até a randomização nos grupos	40
Figura 3 -	Distribuição dos valores da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial nos grupos anlodipino e losartana.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Classificação do IMC de acordo com a Organização Mundial de Saúde.....	31
Tabela 2 -	Classificação de acordo com a excreção de albumina através da RACU no spot urinário.....	34
Tabela 3 -	Descrição das causas de exclusão.....	39
Tabela 4 -	Características gerais de cada grupo estudado e comparação entre as variáveis analisadas.....	41
Tabela 5 -	Características laboratoriais da população estudada.....	43
Tabela 6 -	Dados antropométricos nos dois grupos, de acordo com o sexo e comparação entre as variáveis analisadas.....	44
Tabela 7 -	Níveis pressóricos na sexta semana de losartana ou anlodipino.....	45
Tabela 8 -	Dados obtidos com a MAPA.....	46
Tabela 9 -	Valores obtidos para velocidade de onda de pulso.....	47
Tabela 10 -	Valores obtidos durante a determinação da pressão aórtica central...	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
AASK	<i>African American Study of Kidney Disease and Hypertension</i>
ABCD	<i>Appropriate Blood Pressure control in Diabetes</i>
ACC	Antagonista de Canais de Cálcio
ACCORD	<i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes blood pressure</i>
ADVANCE	<i>Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation</i>
AIx	<i>Augmentation Index</i>
AIx@75	<i>Augmentation Index</i> corrigido para frequência cardíaca de 75 bpm
AP	<i>Augmentation Pressure</i>
ASCOT	<i>Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial</i>
BPM	Batimentos por minuto
BRA	Bloqueador do Receptor da Angiotensina
CA	Circunferência Abdominal
CAFÉ	<i>The Conduit Artery Functional Endpoint Study</i>
CHAMA	Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas
DAC	Doença Arterial Coronariana
DBAB	Diâmetro Basal da Artéria Braquial
DCV	Doença(s) Cardiovascular(es)
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2

DMF	Dilatação Mediada por Fluxo
DPOAB	Diâmetro Pós-Oclusão da Artéria Braquial
EUA	Estados Unidos da América
FACET	<i>Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Randomised Events Trial</i>
FC	Frequência Cardíaca
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HOT	<i>The Hypertension Optimal Treatment Study</i>
HPP	História Patológica Pgressa
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
IDNT	<i>Ibesartan in Diabetic Nephropathy Trial</i>
IECA	Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina
IMC	Índice de Massa Corporal
IRC	Insuficiência Renal Crônica
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LIFE	<i>Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study</i>
MAPA	Medida Ambulatorial da Pressão Arterial
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease Study Group</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial

PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAD-AO	Pressão Arterial Diastólica Aórtica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAS-AO	Pressão Arterial Sistólica Aórtica
PCR	Proteína C Reativa
PP	Pressão de Pulso
PP-AO	Pressão de Pulso Aórtica
PPc	Pressão de Pulso Central
PWV	<i>Pulse Wave Velocity</i>
RA	Rigidez Arterial
RACU	Relação Albumina-Creatinina Urinárias
RCQ	Relação Cintura-Quadril
RENAAL	<i>Reduction of End points in Non-insulin-dependent diabetes mellitus whit the Angiotensin II Antagonist Losartan</i>
T	Tempo
SANDS	<i>Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes</i>
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
Sys-Eur	<i>Systolic Hypertension in Europe trial</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
UKPDS	<i>The United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>

USA	<i>United States of America</i>
VALUE	<i>Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation</i>
VOP	Velocidade de Onda de Pulso
VOP-CF	Velocidade de Onda de Pulso Carotídeo-Femoral
VOP-CR	Velocidade de Onda de Pulso Carotídeo-Radial
VOP-N	Velocidade de Onda de Pulso Normalizada

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	15
1	OBJETIVOS	26
1.1	Objetivos primários	26
1.2	Objetivos secundários	26
2	MÉTODOS	27
2.1	Casuística	27
2.1.1	<u>Critérios de inclusão</u>	27
2.1.2	<u>Critérios de exclusão</u>	27
2.2	Desenho do estudo	28
2.2.1	<u>Tipo do estudo</u>	28
2.2.2	<u>Etapas do estudo</u>	28
2.3	Classificações	29
2.3.1	<u>Tabagismo</u>	29
2.3.2	<u>Etnia</u>	29
2.4	Procedimentos	30
2.4.1	<u>Consulta médica para aferição da pressão arterial e dados antropométricos</u>	30
2.4.1.1	Pressão arterial.....	30
2.4.1.2	Avaliação antropométrica.....	30
2.4.1.3	Circunferência abdominal.....	31
2.4.1.4	Circunferência do quadril.....	31
2.4.1.5	Relação cintura-quadril.....	32
2.4.2	<u>Análise laboratorial</u>	32
2.4.2.1	Hematologia e bioquímica.....	32
2.4.2.2	Perfil lipídico.....	32
2.4.2.3	Proteína C reativa.....	33
2.4.2.4	Microalbuminúria.....	33
2.4.2.5	Taxa de filtração glomerular.....	34
2.4.3	<u>Monitorização ambulatorial da pressão arterial</u>	34
2.4.4	<u>Determinação da pressão aórtica central</u>	35
2.4.5	<u>Velocidade de onda de pulso</u>	36
2.4.6	<u>Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial</u>	36

2.5	Cálculo amostral	37
2.6	Análise estatística	37
3	RESULTADOS	38
3.1	Avaliação inicial	38
3.2	Avaliação principal na sexta semana	42
3.2.1	<u>Análise laboratorial</u>	42
3.2.2	<u>Antropometria e pressão arterial</u>	43
3.2.2.1	Antropometria.....	43
3.2.2.2	Pressão arterial.....	44
3.2.2.3	MAPA.....	45
3.2.3	<u>Alterações vasculares</u>	46
3.2.3.1	Rigidez arterial.....	46
3.2.3.2	Disfunção endotelial.....	48
4	DISCUSSÃO	50
	CONCLUSÃO	57
	REFERÊNCIAS	58
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	73
	APÊNDICE B - Artigo submetido aos Arquivos Brasileiros de Cardiologia	81
	ANEXO - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	99

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) permanecem como a principal causa de morte no mundo. Em 2008, dados estatísticos revelaram que mais de 17 milhões de pessoas morreram por DCV(1). Cerca de 3 milhões desses óbitos ocorreram antes dos 60 anos e poderiam ter sido prevenidos. O percentual de mortes prematuras decorrentes de DCV varia de 4% nos países desenvolvidos a 42% nos países em desenvolvimento(1). Nos Estados Unidos, atualmente, um a cada três óbitos é atribuído a doença cardiovascular, sendo esta responsável, aproximadamente, por um total de 800.000 mortes por ano(2). No Brasil, da mesma forma, as DCV representam a principal causa de morte, segundo os registros oficiais. Os dados mais recentes, mostraram que em 2009, mais de 31% do total de óbitos foram decorrentes de DCV(3).

Os principais fatores de risco relacionados a DCV são a hipertensão arterial sistêmica (HAS), o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a hipercolesterolemia, o tabagismo, o sedentarismo e o sobrepeso/obesidade(4). O reconhecimento de tais fatores dentro da população e a adoção de medidas de intervenção precoce são objetivos constantes das políticas de saúde com a intenção de reduzir o risco do desenvolvimento de eventos vasculares agudos preveníveis como o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o acidente vascular cerebral (AVC)(5).

Mundialmente, a HAS é responsável por causar 7.5 milhões de mortes, cerca de 12,8% do total de óbitos anuais(4, 6). No Brasil, em 2010, a prevalência da HAS era de 23,3%(7). A HAS representa o principal fator de risco para a doença arterial coronariana (DAC) e doença cerebrovascular(5). Em alguns grupos etários, o risco de DCV dobra para cada aumento de 20/10 mmHg na pressão arterial (PA). Além da DAC e doença cerebrovascular, a PA não controlada leva a insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica (IRC) e doença vascular periférica(4-6, 8-11). Medidas não farmacológicas como redução da ingestão de sal e prática de atividades físicas, assim como medidas farmacológicas são capazes de reduzir a PA e minimizar o risco cardiovascular de pacientes hipertensos, principalmente quando estes são também diabéticos, o que os deixa mais vulneráveis à ocorrência de IAM e AVC(5, 6).

O diabetes mellitus (DM) é também um dos principais fatores de risco para DCV. Sua prevalência mundial atualmente, é estimada em 8,3%. Os levantamentos mais recentes mostraram que, em 2011, o DM foi responsável por 4.6 milhões de óbitos em todo o mundo. No mesmo ano, no Brasil, 12.4 milhões de pessoas apresentavam o diagnóstico de DM(12). Em portadores de DM, a DCV representa cerca de 60% de toda mortalidade, com o risco de

eventos cardiovasculares sendo duas a três vezes maior nessa população e desproporcionalmente mais alto quando se trata do sexo feminino(13-15). O risco cardiovascular aumenta na presença de valores elevados de glicemia, que não raramente, também estão associados a outros fatores de risco como obesidade, HAS, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia(16-21). A detecção precoce e tratamento do DM é de grande importância na tentativa de evitar complicações graves como IAM, AVC, IRC, amputações e perda visual(6).

Sabidamente, HAS e DM são doenças frequentemente associadas(22, 23). Estima-se que a prevalência da HAS em pacientes diabéticos ocorra em 20 a 60% dos casos(24). Como exemplo, em um grupo de 3500 pacientes com diagnóstico recente de DM2, 39% eram hipertensos(25). Tanto a HAS quanto o DM constituem importantes fatores de risco para aterosclerose. Além do desenvolvimento de nefropatia, pelo menos três outros fatores têm sido postulados em contribuir para o surgimento de hipertensão em pacientes diabéticos: hiperinsulinemia, retenção de sódio com expansão volêmica e rigidez arterial aumentada(26-29). O tratamento precoce da hipertensão é particularmente importante em pacientes diabéticos tanto para prevenção de DCV quanto para minimizar a progressão da doença renal e retinopatia diabética(30). As DCV são a principal causa de morte em portadores de DM, correspondendo a 86% (24).

Metas Pressóricas em Diabéticos

Entre diabéticos tipo 2, os benefícios do controle rigoroso da PA são tão grandes ou maiores que o controle glicêmico estrito(31). Estudos recentes têm demonstrado a eficácia do controle da PA em reduzir complicações do diabetes(32, 33), ajudando a definir o nível pressórico adequado para estes pacientes (31, 34, 35), e a escolha da melhor classe de drogas para o tratamento (36-42). O tratamento da hipertensão em pacientes diabéticos com redução mais intensa da PA foi associado com benefícios clínicos significativos em três grandes estudos randomizados: *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)(31) com média de PA igual a 144/82 mmHg no grupo de terapia mais agressiva comparado com 154/87 mmHg no grupo com a terapia menos intensiva, *Hypertension Optimal Treatment* (HOT)(34) com PA de 140/81 mmHg no grupo com controle mais estrito e 144/85 mmHg no grupo com controle menos estrito, e no *Action in Diabetes and Vascular Disease*

(ADVANCE)(43) com média de PA de 134,5/74 mmHg no grupo com tratamento ativo em comparação a 140/76 mmHg no grupo com placebo. Os resultados desses estudos fortalecem a abordagem agressiva no diagnóstico e tratamento da HAS em diabéticos com objetivo de reduzir, de forma substancial, a incidência de complicações tanto macrovasculares quanto microvasculares. Destaca-se que esses estudos não alcançaram PA menor que 130/80 mmHg e suportam que a pressão arterial alvo para pacientes diabéticos deve ser, pelo menos, menor que 140/90 mmHg, como recomendado para a maioria dos outros pacientes com HAS. Outros estudos, com o mesmo objetivo, testaram valores de metas de pressão arterial sistólica (PAS) ainda menores, abaixo de 120 mmHg, em pacientes diabéticos, o que foi demonstrado nos grupos de terapia agressiva do estudo *Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes* (SANDS)(44), bem como em outro grande estudo, o *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes blood pressure* (ACCORD)(45). Entretanto nenhum deles foi capaz de demonstrar benefícios clínicos com as reduções mais intensas da PA propostas. Mais recentemente, em 2013, o consenso elaborado pelas Sociedade Européia de Hipertensão e Sociedade Européia de Cardiologia determinou que pacientes hipertensos e diabéticos devem ter como alvo pressões arteriais sistólica menor que 140 mmHg e diastólica menor que 85 mmHg(46).

Desta maneira, uma vez que a HAS traz para os pacientes diabéticos um alto risco de complicações cardiovasculares, todos os diabéticos com níveis pressóricos persistentemente maiores que 140/85 mmHg devem iniciar o tratamento farmacológico anti-hipertensivo(47-49). Para recomendações de redução mais intensa da PAS, menor que 130 mmHg, não há consenso claro. Foram demonstradas reduções do risco de AVC e da progressão da nefropatia diabética, mas com aumento de efeitos adversos e nenhum benefício adicional sobre outros desfechos cardiovasculares(45, 49-52). Além disso, estudos como o UKPDS(31) mostraram que 29% dos pacientes diabéticos necessitaram de três ou mais drogas para obter controle rígido da pressão arterial(31, 52). Um problema que tem sido intensivamente discutido ao longo das últimas décadas é o quanto os efeitos metabólicos dos diversos fármacos anti-hipertensivos são importantes para o desfecho cardiovascular em longo prazo. Já está bem estabelecido que o uso de diuréticos tiazídicos e betabloqueadores associa-se com aumento do risco de desenvolver DM 2 em comparação ao tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e antagonistas de canais de cálcio (ACC).

Assim, a escolha dos fármacos anti-hipertensivos a serem utilizados no tratamento de pacientes hipertensos diabéticos tem como objetivo o controle rigoroso da PA de acordo com as metas preconizadas e a redução da morbidade e mortalidade das complicações

cardiovasculares (insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana e acidente vascular encefálico) e das complicações microvasculares (nefropatia, neuropatia e retinopatia). Os estudos já descritos se propuseram a avaliar também os efeitos dos agentes farmacológicos no curso dessas complicações(53). Todos os fármacos disponíveis produzem efeitos similares na redução das pressões arteriais sistólica e diastólica quando utilizados em suas doses terapêuticas recomendadas (10 a 15 mmHg e 5 a 10 mmHg nas pressões arteriais sistólica e diastólica respectivamente). As diferenças entre as drogas anti-hipertensivas observadas nos estudos que compararam eficácia (efeitos sobre a redução da pressão arterial) foram geralmente pequenas e as consequências dessas diferenças sobre os desfechos cardiovasculares e microvasculares não puderam ser avaliadas adequadamente em relação a cada droga individualmente(54).

Anti-Hipertensivos e Complicações Macro e Microvasculares

Em relação às complicações cardiovasculares, diversos estudos conseguiram demonstrar que sua incidência pode ser efetivamente reduzida em pacientes com HAS e DM. Três estudos, o UKPDS(31, 34-36), o *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes* (ABCD)(35) e o *Fosinipril versus Amlodipine Cardiovascular Randomised Events Trial* (FACET)(42) incluíram apenas pacientes com diabetes. O UKPDS, como já mencionado, avaliou a eficácia do controle rigoroso da pressão arterial sobre as complicações macrovasculares e microvasculares do DM, assim como realizou a comparação entre betabloqueador (atenolol) e IECA (captopril)(31, 34-36). Este estudo foi capaz de demonstrar, no grupo de controle rigoroso da PA, uma redução de 24% nos desfechos relacionados ao DM, 32% nas mortes relacionadas ao DM e 44% nos acidentes vasculares encefálicos. Entretanto, não evidenciou nenhuma diferença dentro do grupo de controle rigoroso da PA entre os pacientes tratados com atenolol e aqueles tratados com captopril. Após nove anos de seguimento, 29 % dos pacientes precisaram de três ou mais drogas para atingir a meta pressórica determinada. Os dois outros estudos compararam a eficácia dos ACC e IECA sobre eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos com DM. O estudo ABCD(35) comparou nisoldipina (um ACC) com enalapril (um IECA). Uma redução similar da PA foi observada com as duas drogas, porém alguns pacientes do grupo que recebeu enalapril utilizaram também betabloqueadores ou diuréticos tiazídicos. Após cinco anos de acompanhamento, os

desfechos cardiovasculares (ex: IAM) foram melhores no grupo que recebeu enalapril. O estudo FACET(42) também comparou um ACC (anlodipino) com um IECA (fosinopril) e demonstrou um número maior de eventos cardiovasculares no grupo que recebeu anlodipino em relação ao grupo que recebeu fosinopril. Estes dois estudos sugerem que os IECA possuem vantagens sobre os ACC, entretanto a interpretação deles é controversa e tem sido alvo de revisões e comentários conflitantes na literatura(55-61).

Ainda sobre as complicações cardiovasculares, o *Systolic Hypertension in Europe Trial* (Sys-Eur)(33) avaliou 492 pacientes diabéticos. Os pacientes com hipertensão arterial sistólica com mais de sessenta anos foram estratificados de acordo com o sexo e complicações cardiovasculares e randomizados para receberem nitrendipina (um ACC) ou placebo. Após dois anos de acompanhamento, uma redução de 70% na mortalidade cardiovascular, 62% em todos os eventos cardiovasculares, 69% em acidentes vasculares encefálicos e 57% em desfechos cardiovasculares foi observada no grupo de diabéticos com tratamento ativo. Embora este estudo tenha sido placebo-controlado e não um estudo de comparação de drogas, a grande redução na taxa dos eventos observada no grupo tratado com nitrendipina sugere que os antagonistas de canais de cálcio, ou pelo menos a nitrendipina, não possuam efeitos cardiovasculares deletérios em pacientes idosos com DM e hipertensão sistólica isolada(53). Uma metanálise recente sugere que os ACC possam ser equivalentes na proteção contra AVC, porém menos eficazes em reduzir IAM ou eventos coronarianos quando comparados aos IECA, betabloqueadores e diuréticos. Todas as causas de mortalidade foram equivalentes entre todas as classes de drogas quando a pressão arterial está controlada. Estes achados parecem não ser afetados pela presença do diabetes(62).

No que diz respeito às complicações microvasculares, a maior atenção é dada à prevenção da nefropatia relacionada ao diabetes. Aproximadamente 10 a 20% dos pacientes com DM 2 irão desenvolver doença renal crônica. Por isso, o objetivo das intervenções clínicas é voltado para reduzir a morbidade e mortalidade relacionada a esta complicação. Os estudos clínicos disponíveis, em sua maioria, não são randomizados e possuem tempos de duração variados. Entretanto, evidências importantes reforçam o significado do manejo intensivo da hipertensão na prevenção da doença renal crônica e sua mortalidade em pacientes portadores de DM. Como exemplo, pacientes normotensos portadores de nefropatia diabética avançada têm progressão mais lenta da doença quando comparados a pacientes hipertensos(63). O estudo UKPDS(31) mostrou uma redução de 37% nos desfechos microvasculares (nefropatia e retinopatia avançada) no grupo de controle rigoroso da pressão arterial, assim como uma redução de 29% no risco de desenvolver albuminúria em níveis

maiores que 50 mg/l em 6 anos quando comparada ao grupo de controle menos rigoroso da PA. Porém nenhuma alteração significativa foi observada em relação ao desenvolvimento de proteinúria significativa ou aumento da creatinina sérica entre os dois grupos.

Estudos atuais demonstram que os bloqueadores do receptor tipo 1 da angiotensina II (BRA) retardam a progressão da albuminúria e o desenvolvimento e progressão da nefropatia. A losartana, ibesartana, telmesartana, candesartana e valsartana são considerados fármacos anti-hipertensivos eficazes e não estão associados a tosse como os IECA(64, 65). Evidências já estabelecidas ressaltam o papel importante dessa classe de medicamentos na redução da proteinúria(66, 67). Embora a redução da pressão arterial esteja relacionada a diminuição da progressão da doença renal hipertensiva e da albuminúria, particularmente em pacientes diabéticos, os BRA e outros bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona têm se mostrado mais eficazes nesse contexto quando comparados a outras classes de anti-hipertensivos. Alguns estudos demonstram a superioridade dos BRA em relação aos ACC em reduzir a albuminúria em pacientes com nefropatia diabética, para os mesmos níveis pressóricos e sem influenciar nos demais desfechos cardiovasculares. O *Ibesartan in Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT)(68) foi um estudo prospectivo, randomizado, que envolveu pacientes diabéticos tipo 2 com nefropatia e comparou a eficácia da ibesartana, com anlodipino e com placebo. O grupo que recebeu ibesartana apresentou um menor risco de desenvolver doença renal crônica quando comparado aos outros dois grupos, o que não foi explicado pela redução da PA. Todavia, não houve diferenças significativas nas taxas de mortalidade por qualquer causa e nem nos desfechos cardiovasculares nos grupos estudados. Assim, para os pacientes hipertensos e diabéticos com albuminúria, as evidências apontam para o benefício do bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona como parte do tratamento inicial. Os estudos IDNT(68), *African American Study of Kidney Disease and Hypertension* (AASK)(69) e *Reduction of End points in Non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL)(70) demonstraram melhores desfechos relacionados ao desenvolvimento de doença renal crônica em pacientes diabéticos com proteinúria quando tratados com IECA ou BRA como parte do seu tratamento anti-hipertensivo. Por outro lado, no estudo AASK(69), essa vantagem não se estendeu ao subgrupo de pacientes com microalbuminúria (menor que 300 mg/dia). Nesse subgrupo, não houve diferença nos desfechos clínicos entre os pacientes tratados com ramipril ou anlodipino.

Em uma grande metanálise realizada por Grossman e colaboradores no ano de 2005, quatorze principais estudos em pacientes diabéticos e hipertensos foram avaliados com o

objetivo de definir o papel dos antagonistas de canais de cálcio no tratamento deste grupo de pacientes, já que esta classe de medicamento está entre as mais utilizadas dentre os anti-hipertensivos(71). Para isso, os efeitos dos ACC foram comparados de três formas distintas: com o efeito de outras drogas em relação ao placebo, com a terapia anti-hipertensiva convencional e com bloqueadores do sistema renina-angiotensina aldosterona (BRA e IECA). Em comparação com o efeito de outras drogas em relação ao placebo, quatro grandes estudos randomizados, duplo-cegos foram analisados(32, 33, 36). No estudo HOT(34), por exemplo, os ACC foram tão efetivos quanto outras drogas em reduzir os eventos cardiovasculares e mortalidade quando comparados ao placebo. Em relação à terapia anti-hipertensiva convencional, quatro estudos compararam os ACC com diuréticos e/ou betabloqueadores e incluíram um total de 11.773 pacientes diabéticos(68, 72-75). As taxas de doença arterial coronariana e mortalidade total foram similares nos dois grupos, o risco de AVC foi menor no grupo dos ACC porém não significativo, enquanto o risco de insuficiência cardíaca (IC) foi significativamente maior neste mesmo grupo. Por fim, quatro estudos com 2.462 pacientes no total compararam os ACC com BRA ou IECA(38, 42, 68, 73, 74). As análises revelaram riscos semelhantes no desenvolvimento de DAC, AVC e mortalidade total para os dois grupos, e um maior risco de IC para os pacientes que utilizaram ACC.

Portanto, para pacientes hipertensos e diabéticos, a redução da pressão arterial por si só é capaz de reduzir o risco de eventos cardiovasculares e progressão da doença renal(26, 31, 34, 76-79). Entretanto, ainda não está claro se todas as drogas anti-hipertensivas possuem eficácia semelhante no tratamento desses pacientes, uma vez que, na maioria dos estudos realizados, mais de uma droga foi necessária para o controle rigoroso da pressão arterial(71, 80). Para os pacientes com albuminúria e/ou nefropatia, as evidências apontam para o benefício da utilização de IECA ou BRA como parte principal da terapia anti-hipertensiva(68, 70, 81, 82). Já para os pacientes sem albuminúria e/ou nefropatia estabelecida e sem evidências de complicações macrovasculares, cujo objetivo da terapia inicial visa o controle rigoroso da pressão arterial, dados da literatura sugerem os IECA ou BRA, mas permitem a utilização de outras classes de fármacos anti-hipertensivos como diuréticos tiazídicos, betabloqueadores e antagonistas de canais de cálcio(53, 83).

Marcadores de Risco Cardiovasculares

Rigidez Arterial

A rigidez arterial (RA) tem sido reconhecida como um marcador de risco cardiovascular desde o século 19(84). Sua prevalência é mais elevada em portadores de HAS e DM e geralmente precede eventos macrovasculares(85, 86). Pacientes com DM e HAS possuem maior rigidez arterial quando comparados a hipertensos ou diabéticos isoladamente(87). Em pacientes com DM, a HAS geralmente inicia e acelera a progressão de eventos macrovasculares por aumentar a RA, piorar a pós-carga ventricular e impedir a perfusão coronariana(85, 88).

A presença de rigidez arterial aumentada se torna um importante e independente fator de risco relacionado à mortalidade precoce, e apresenta maior valor clínico prognóstico quando comparada a fatores de risco cardiovasculares já conhecidos tais como idade, sexo, tabagismo e dislipidemia, segundo trabalhos atuais(89). A RA aumentada e suas consequências hemodinâmicas estão agora estabelecidas como preditores de eventos cardiovasculares adversos(84).

A despeito disso, métodos para sua mensuração e aplicação clínica vêm sendo utilizados apenas recentemente(84). O método padrão-ouro para aferição da complacência arterial é a velocidade de onda de pulso (VOP ou PVW, em inglês, pulse wave velocity)(90). Um equipamento apropriado registra o tempo que a onda de pulso leva para percorrer determinada distância, sendo o método mais padronizado aquele que compara os sítios femoral e carotídeo. Contudo, alternativamente, também se pode comparar o sítio radial com o carotídeo. Quanto maior a rigidez arterial, maior a VOP. Não há um parâmetro de normalidade estabelecido, mas valores acima de 12 m/s são considerados para determinação da presença de rigidez arterial aumentada. Há evidências da relação direta entre VOP e eventos cardiovasculares, como IAM, AVC e mortalidade, mesmo quando a análise é corrigida para fatores confundidores, como HAS, idade e tabagismo(90). Em uma metanálise recente, envolvendo 17 grandes estudos e mais de 15 mil pacientes, um aumento de 1 m/s na VOP esteve associado com um risco 15% maior de morte e 14% maior de eventos cardiovasculares (ex: IAM e AVC)(90). Em outra publicação, um grupo italiano demonstrou que pacientes com HAS e DM tinham VOP cerca 2 m/s acima daqueles com apenas HAS e

cerca de 4 m/s acima do valor encontrado em pessoas saudáveis(87). Deste modo, pode-se inferir que pacientes com DM têm maior rigidez vascular e talvez este possa ser um dos mecanismos do maior risco cardiovascular neste grupo.

Outro método bastante utilizado para estimar a complacência arterial é a medida do “augmentation index” (AIx), também chamado “índice de incremento”(91). Quando a onda de pulso atinge a periferia vascular, parte é refletida, devido a diversos fatores, como as ramificações arteriais e a resistência arteriolar. Ao retornar em direção contrária, indo em direção à circulação central, há um encontro entre as ondas de pulso anterógrada e retrógrada (refletida) no período entre o fim da sístole e o início da diástole. Com isso, o pico da onda de pulso sofre um aumento. A diferença entre o pico da onda de pulso central anterógrada e aquele “aumentado” pela onda refletida é a chamada “augmentation pressure” (AP), ou pressão de aumento. O AIx seria a relação entre a AP e a pressão de pulso central (PPc). Quanto mais rígida a parede vascular, mais rápido a onda central atinge a periferia e mais precoce o encontro da onda anterógrada com a retrógrada, de modo que a AP e o AIx tornam-se maiores. O AIx pode ser medido na artéria carotídea, tomando-a como base para a circulação central, ou estimado a partir da análise do pulso radial. Não há, ainda, um valor de consenso na literatura. O AIx sofre influência da pressão arterial e da frequência cardíaca (FC) e, por isso, alguns autores utilizam valores corrigidos para um valor mediano de FC, em geral 75 bpm (AIx@75). Há estudos mostrando relação deste parâmetro e a rigidez vascular(92-95).

O funcionamento do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pode ser um dos mecanismos formadores da rigidez arterial nos pacientes diabéticos e hipertensos(96, 97). Acredita-se que a angiotensina II promova aumento da rigidez arterial não só por modificar o tônus arterial como também por mecanismos estruturais, como aumento da matriz extracelular e formação de fibrose intersticial(96). Em pacientes com DM e HAS, o bloqueio do receptor da angiotensina II desempenha um importante papel na proteção contra doença cardiovascular. Um dos estudos pioneiros em demonstrar o papel do tratamento anti-hipertensivo em reduzir a pressão aórtica central foi o estudo *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)*(98) e seu subestudo, o *Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ)*(92). Estes dois trabalhos compararam regimes anti-hipertensivos contendo atenolol associado ou não a diurético e anlodipino associada ou não a IECA, e mostraram maiores reduções na pressão aórtica central com os regimes contendo anlodipino. Mais recentemente, uma metanálise realizada em 2011 comparou diversas classes de anti-hipertensivos e/ou placebo e seus efeitos sobre a VOP e Aix. A conclusão foi de que os ACC e diuréticos

diminuem a VOP e Aix, porém seus efeitos são menores do que o das drogas que bloqueiam o SRAA(99). Outros estudos demonstraram que o uso de BRA é capaz de reduzir os índices de rigidez arterial medidos por velocidade de onda de pulso de forma mais significativa do que a redução da pressão arterial em pacientes hipertensos, e talvez de forma independente(92, 100-104). Além disso, este efeito parece superior ao de outras classes de anti-hipertensivos(105).

Disfunção Endotelial

O endotélio modula o tônus vascular, não só pela liberação de substâncias vasodilatadoras, mas também pela liberação de substâncias vasoconstritoras através da geração de prostanóides de endotelina, bem como através de conversão da angiotensina I em angiotensina II na superfície endotelial. Esses agentes vasoconstritores predominantemente agem localmente, mas podem também exercer alguns efeitos sistêmicos e têm um papel importante na regulação e remodelamento estrutural do leito vascular arterial(106). Quando a função do endotélio é normal, há um equilíbrio entre a produção destas substâncias com uma tendência à vasodilatação(107).

Alterações na função endotelial ocorrem junto com as alterações morfológicas do vaso e contribuem para o desenvolvimento das complicações clínicas das doenças cardiovasculares. Sendo assim, o início e o curso clínico de eventos cardiovasculares adversos dependem diretamente das alterações na biologia vascular e nos últimos anos se tornou claro que é o endotélio que promove a homeostasia vascular(106). Alguns fatores como: HAS, hipercolesterolemia, diabetes, glicosilação do LDL-colesterol, tabagismo, idade e aumento dos níveis de homocisteína, podem levar a uma alteração do funcionamento normal e equilibrado do endotélio, provocando o que se conhece como disfunção endotelial(107).

Na disfunção endotelial, ocorre uma alteração do relaxamento vascular por diminuição da biodisponibilidade de fatores de relaxamento derivados do endotélio, principalmente o óxido nítrico(107). Esta redução nas concentrações intravasculares de óxido nítrico pode ser o elo biológico entre dano endotelial e a aterosclerose(108). A HAS em associação à aterosclerose e à disfunção endotelial constituem fatores de risco que elevam consideravelmente a morbidade e a mortalidade cardiovascular(109). A presença de disfunção endotelial nos vasos periféricos e coronários constitui um preditor independente de eventos

cardiovasculares e alguns trabalhos sugerem que possa representar um estágio precoce da DAC(110). Sendo a disfunção um evento reversível, a detecção precoce pode ter implicações na terapêutica e no prognóstico dos pacientes(111).

Modalidades atuais de avaliação da função endotelial periférica, porém, exigem formação específica e são altamente dependentes do operador, apresentando aplicabilidade limitada para medir essa variável fisiológica importante. Anormalidades na amplitude da onda de pulso têm sido descritas previamente em vasos periféricos em pacientes com aterosclerose e podem ser um marcador precoce independente de eventos cardíacos futuros(112). Diante disso, esforços têm sido feitos em traduzir esse conhecimento para aplicações clínicas, através do desenvolvimento de métodos para avaliação da função endotelial inicialmente em artérias coronárias. Posteriormente, aplicações vem sendo realizadas em outros territórios vasculares, com técnicas menos invasivas, mas igualmente eficazes(113).

As modalidades de diagnóstico disponíveis incluem métodos de natureza invasiva e não invasiva. Enquanto a primeira classe de métodos engloba a avaliação da função microvascular epicárdica endotelial coronária, realizada através da angiografia coronária e da avaliação do fluxo sanguíneo obtido pela pletismografia de oclusão venosa. A segunda classe, não invasiva, engloba a dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial, a análise da onda de pulso arterial e a tonometria de amplitude de pulso, além da medida do fluxo sanguíneo microvascular com fluxometria por laser doppler. A habilidade destes métodos para detectar a disfunção endotelial antes da manifestação da DCV, os torna atraentes ferramentas clínicas para a prevenção e reabilitação(113).

Na década de 90, a alta frequência de imagem ultrassonográfica da artéria braquial para avaliar a vasodilatação endotélio-dependente mediada pelo fluxo foi desenvolvida. A técnica provoca a liberação de óxido nítrico, mediado pela hiperemia reativa, resultando em vasodilatação, que pode ser quantificada como um índice da função vasomotora. A natureza não invasiva da DMF permite medidas repetidas ao longo do tempo para estudar a eficácia de várias intervenções que podem afetar a saúde vascular(114). Neste contexto alguns estudos demonstraram melhora da função endotelial através da realização da DMF em pacientes com hipertensão, DAC e IC que utilizaram IECA(115-117) e da mesma forma em pacientes diabéticos que fizeram uso de losartana(118). Os efeitos do anlodipino sobre a função endotelial foram avaliados em indivíduos com fatores de risco para DAC e, apesar da melhora dos parâmetros obtidos com a DMF, não houve diferença na comparação com o grupo placebo(119).

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo primário

Comparar as alterações vasculares funcionais em pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2 após seis semanas de uso de antagonista de canal de cálcio ou bloqueador do receptor de angiotensina.

1.2 Objetivos secundários

Nesta amostra de pacientes, comparar o uso da losartana ou anlodipino em relação:

- à pressão arterial casual
- à média de 24h da pressão arterial
- ao perfil metabólico
- aos parâmetros hemodinâmicos centrais de rigidez vascular
- à velocidade de onda de pulso
- à dilatação mediada por fluxo da artéria braquial

2 MÉTODOS

2.1 Casuística

O projeto envolveu pacientes com hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2, em acompanhamento no ambulatório de Hipertensão da Clínica Médica na Policlínica Piquet Carneiro e no Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. O estudo obteve aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (número 20406/2012).

2.1.1 Crítérios de inclusão

- Pacientes ambulatoriais de ambos os gêneros com idade entre 40 a 70 anos.
- Diagnóstico prévio de hipertensão essencial em tratamento com até duas drogas anti-hipertensivas e com pressão arterial (PA) não controlada: PA sistólica (PAS) > 139 mmHg e < 180 mmHg, e PA diastólica (PAD) > 79 mmHg e < 110 mmHg.
- Diagnóstico prévio de diabetes mellitus tipo 2 sem alterações no tratamento dietético e em uso de medicações orais nas últimas 4 semanas. Para o diagnóstico de DM tipo 2 foram adotados os critérios da *American Diabetes Association*(120).
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

2.1.2 Crítérios de exclusão

- Evidências clínicas ou diagnóstico prévio de hipertensão secundária.
- Diabetes mellitus com glicemia de jejum > 300mg/dL ou hemoglobina glicada > 7% hemoglobina total.

- Necessidade do uso de insulina para controle do diabetes.
- Doença renal crônica em estágio 4 a 5, isto é, com taxa de filtração glomerular pelo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (121).
- Doença em órgão-alvo: história prévia, ou comprovação por exame complementar, de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, insuficiência cardíaca congestiva, retinopatia grave e/ou neuropatia sintomática.
- Índice de massa corporal (IMC) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$.
- Fibrilação atrial e outras arritmias cardíacas com ritmo irregular.
- Doença clínica grave ou incapacitante que, a critério do investigador, prejudique a participação no estudo.
- Mulheres em idade fértil que não estejam em uso de contraceptivo ou que estejam amamentando.
- Hipersensibilidade conhecida à losartana e/ou ao anlodipino.
- Utilização de qualquer medicação ou substância em investigação nos últimos 30 dias.

2.2 Desenho do estudo

2.2.1 Tipo de estudo

Estudo observacional transversal.

2.2.2 Etapas do estudo

- Recrutamento de pacientes no ambulatório da Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas (CHAMA) na Policlínica Piquet Carneiro e no Hospital Universitário Pedro Ernesto, conforme critérios de inclusão e exclusão mencionados acima.

- Visita de pré-seleção: orientações a respeito do estudo, com solicitação de exames laboratoriais de triagem, que incluem hemograma, glicose, creatinina, potássio e hemoglobina glicada.
- Após uma semana, consulta para avaliação clínica e laboratorial com substituição do (s) anti-hipertensivo (s) por losartana 100 mg por dia ou anlodipino 5 mg por dia.
- Reavaliação ao final da sexta semana de uso de losartana ou anlodipino com realização de:
 - . Consulta clínica para aferição dos dados antropométricos e da pressão arterial.
 - . Coleta de sangue e urina: glicose, creatinina, potássio, colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos, proteína C reativa ultrasensível, albuminúria (amostra urinária), hemoglobina glicada.
 - . Estimativa da taxa de filtração glomerular através do MDRD.
 - . Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).
 - . Realização de exames para determinar a VOP, pressão aórtica central e DMF da artéria braquial.
 - . Análise de dados e encerramento do estudo.

2.3 Classificações

2.3.1 Tabagismo

O paciente está sendo considerado tabagista se fumante ativo ou se interrompeu há menos de 1 ano.

2.3.2 Etnia

A cor da pele é classificada como negros e não-negros pelos próprios pacientes.

2.4 Procedimentos

2.4.1 Consulta médica para aferição da pressão arterial e dados antropométricos

2.4.1.1 Pressão arterial

Para a medida da PA em consultório, os pacientes ficaram sentados por 30 minutos, sem uso de fumo nem 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 e utilizado o maior valor.

2.4.1.2 Avaliação antropométrica

Para avaliação antropométrica foram aferidos: o peso corporal, com a utilização de balança de precisão (Filizola), com capacidade máxima de 180 kg, com o paciente em pé, posicionado no centro da plataforma da balança, vestindo roupas leves e descalço; na mesma balança foi aferida a estatura do paciente, através do estadiômetro, com o paciente descalço, em posição ereta com os calcanhares juntos.

O IMC foi calculado pela fórmula peso (kg) dividido pela altura (em metros) ao quadrado e classificado de acordo com a tabela 1 a seguir:

Tabela 1- Classificação do IMC de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS)(122)

<i>IMC (kg/m²)</i>	<i>Classificação</i>
<18,5	Baixo peso
≥ 18,5 e < 25	Peso normal
≥ 25 e < 30	Sobrepeso
≥ 30 e < 35	Obesidade grau I
≥ 35 e < 40	Obesidade grau II
≥ 40	Obesidade grau III

IMC: Índice de massa corporal.

2.4.1.3 Circunferência abdominal

Com a utilização de fita métrica não extensível, a circunferência abdominal (cintura) foi aferida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. O paciente foi colocado em posição ortostática, com o abdômen relaxado, braços ao lado do corpo, com os pés unidos e seu peso igualmente sustentado pelas duas pernas. Os valores foram obtidos em centímetros. A circunferência abdominal foi considerada aumentada para mulheres com medida maior que 88 cm e para homens quando maior que 102 cm.

2.4.1.4 Circunferência do quadril

Com a utilização de uma fita métrica não extensível, a circunferência do quadril foi aferida pelo ponto de maior circunferência sobre a região glútea, com a fita mantida em plano horizontal, sem pressionar os tecidos moles. O paciente foi colocado em posição ortostática, com o abdômen relaxado, braços ao lado do corpo, com os pés unidos e seu peso igualmente sustentado pelas duas pernas. Os valores foram obtidos em centímetros.

2.4.1.5 Relação cintura-quadril

A relação cintura-quadril (RCQ) foi estabelecida dividindo-se os valores encontrados para as referidas circunferências. $RCQ = \text{perímetro da circunferência abdominal} / \text{perímetro da circunferência do quadril}$. Foram adotados como valores de corte 0,9 para homens e 0,85 para mulheres(123).

2.4.2 Análise laboratorial

2.4.2.1 Hematologia e bioquímica

Para realização dos exames de glicemia de jejum (mg/dL), creatinina (mg/dL), potássio (mEq/L), o sangue foi coletado no período da manhã, respeitando o jejum de 12 horas e encaminhado para realização no laboratório central do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Os exames de glicemia de jejum foram realizados pelo método enzimático hexoquinase; a creatinina pelo método cinético Jaffé sem desproteinização e o potássio pelo método eletrodo seletivo. Para a dosagem da hemoglobina glicada, o sangue foi coletado e centrifugado no mesmo dia, a 3000 rpm durante 15 minutos para a separação do soro. O soro foi dividido em pequenas alíquotas de 500 µL e congelado a -20°C, sendo encaminhado para o Laboratório Sérgio Franco. O método utilizado foi o de turbidimetria/BioSystems.

2.4.2.2 Perfil lipídico

Os lipídeos séricos (colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos) foram analisados pelo método colorimétrico/Bioclin. A fração LDL-colesterol foi calculada a partir da fórmula de Friedewald: $LDL\text{-colesterol} = [(\text{colesterol total} - \text{HDL-colesterol}) - (\text{triglicerídeo}/5)]$ (124, 125). O valor do LDL foi calculado quando o valor de triglicerídeo foi menor do que 400 mg/dl. O valores obtidos foram expressos em mg/dL.

2.4.2.3 Proteína C reativa

Para dosagem da PCR, o sangue foi coletado e centrifugado no mesmo dia, a 3000 rpm durante 15 minutos para a separação do soro. O soro foi dividido em pequenas alíquotas de 500 µL e congelado a -20°C, sendo encaminhado para o Laboratório Sérgio Franco. O método utilizado foi o de turbidimetria/BioSystems, cujo princípio é aglutinação provocada pela PCR sérica às partículas de látex cobertas com anticorpo anti-PCR humana. A aglutinação das partículas de látex é proporcional à concentração da PCR e pode ser quantificada por turbidimetria. O aparelho utilizado foi o analisador automático A15 da marca BioSystems. Para realização do exame foi excluída a possibilidade do paciente ter apresentado ou estar em vigência de processos infecciosos ou inflamatórios agudos nas últimas semanas, pois isto invalidaria o resultado para fins de avaliação do risco de DCV. O valores obtidos foram expressos em mg/dL e classificados como risco para DCV quando maiores que 0,3 mg/dL.

2.4.2.4 Microalbuminúria

Para determinação da microalbuminúria foram adotados os critérios da *American Diabetes Association* e *National Kidney Foudation*, com a utilização da relação albumina-creatinina urinárias (RACU) obtidas em uma amostra de urina (spot urinário) coletada no período da manhã(126, 127). A creatinina urinária foi dosada pelo método colorimétrico e os resultados expressos em mg/dL. A albuminúria foi dosada através de nefelometria e os resultados expressos em mg/L. Para realização do exame, condições como cetose, glicemia de jejum > 300mg/dL, prática de exercício físico nas últimas 24 horas, adoção de dieta rica em proteínas e infecção do trato urinário deveriam estar ausentes. O exame foi realizado no Laboratório Sérgio Franco. O valores resultantes da RACU foram expressos em mg/g de creatinina e classificados de acordo com a tabela 2 a seguir:

Tabela 2 - Classificação de acordo com a excreção de albumina através da RACU no spot urinário(126-128)

<i>Classificação</i>	<i>Spot urinário (mg/g de creatinina)</i>
Normoalbuminúria	< 30
Microalbuminúria	30 – 300
Macroalbuminúria	> 300

2.4.2.5 Taxa de filtração glomerular

A taxa de filtração glomerular foi obtida pelo MDRD através da fórmula: $TFG_{MDRD} = 186 \times (\text{creatinina sérica})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203} \times (0,742 \text{ se mulher}) \times (1,212 \text{ se negro})(121)$. Os resultados foram expressos em mL/min/1.73 m².

2.4.3 Monitorização ambulatorial da pressão arterial

A Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) utilizou o aparelho SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc., Redmond, WA, EUA), validado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia e pela Sociedade Britânica de Hipertensão, programado para iniciar entre 8 e 9 horas da manhã, com duração mínima de 24 horas, e aferir a pressão arterial a cada 20 minutos no período da vigília (6 às 23h), e a cada 30 minutos no período noturno (23 às 6h). Foi fornecida ao paciente uma cartilha para anotações de atividades diárias e sintomas. Foi considerado período noturno, para fins de cálculo dos índices da MAPA, o horário referido pelo paciente como dormindo. Os pacientes foram orientados a evitar dormir durante o dia por período maior que 1 hora. As definições utilizadas para os valores pressóricos foram as padronizadas pela diretriz nacional de MAPA(129). O exame foi considerado satisfatório quando houve, no mínimo, 70% das leituras pressóricas válidas, um mínimo de 16 medidas na vigília e 8 no sono, e nenhum período superior a 2 horas sem aferição da PA.

Os parâmetros obtidos foram:

- Média das pressões nas 24 horas, vigília e sono (incluindo PA sistólica, diastólica e média).
- Descenso noturno: calculado como [(média da pressão da vigília – média da pressão do sono)/média da pressão da vigília] x 100(129-131).

2.4.4 Determinação da pressão aórtica central

A análise da onda de pulso da artéria radial por tonometria de aplanção foi realizada para derivar pressões arteriais centrais e outros parâmetros hemodinâmicos utilizando o sistema SphygmoCor (Atcor, USA)(93). Após medida da PA na artéria braquial, ondas de pulso da artéria radial do mesmo lado foram obtidas durante no mínimo 10 segundos através de um tonômetro (SPC-301 – Millar Instruments, Houston, Texas), calibrado de acordo com a pressão na artéria braquial. As ondas de pulso radial resultantes foram processadas com o uso de um software específico (SphygmoCor v7, AtCor, USA), com o objetivo de estimar a pressão aórtica central correspondente. As ondas de pressão aórtica foram submetidas a análises diversas pelo software SphygmoCor para identificar o tempo entre o início e o primeiro e segundo picos da onda de pulso arterial durante a sístole. A diferença de pressão entre o primeiro componente e a pressão máxima durante a sístole (pressão de incremento, ΔP) foi identificada como a onda de pressão refletida no período da sístole. O índice de incremento (“*augmentation index*”, AIX) foi então definido como a relação da pressão de incremento com a pressão de pulso (PP) central, sendo expresso em porcentagem ($AIX = (\Delta P/PP) \times 100$). Como o AIX tem correlação com a frequência cardíaca, foi utilizado na análise o valor normatizado e eletronicamente corrigido do AIX para frequência cardíaca de 75 bpm, chamado AIX@75. Por definição, realizamos o teste com os pacientes em posição supina, após 10 minutos de aclimatação na sala, com temperatura e ruídos ambientes controlados. O teste foi realizado com examinador cego em relação às medicações utilizadas pelos pacientes.

2.4.5 Velocidade da onda de pulso

Um aumento da VOP reflete o enrijecimento arterial resultante de mudanças estruturais e funcionais do sistema vascular(93). As ondas de pulso foram obtidas por via transcutânea pelo aparelho COMPLIOR SP (Artech Medical), por meio de transdutores colocados na topografia da artéria carótida direita e, ao mesmo tempo, das artérias radial direita (VOP periférica) e femoral direita (VOP central). A relação da distância (d) entre os transdutores e o intervalo de tempo (t) entre cada curva determinou a VOP. Duas medidas foram realizadas na mesma consulta e, caso houvesse diferença superior a 10%, uma terceira medida seria realizada. A média das duas medidas representou a VOP do paciente considerada para análise. Sabe-se que a VOP central é influenciada pela PA do paciente; por esta razão, a medida foi corrigida através da VOP normalizada (VOP-N). Para este cálculo obteve-se a pressão arterial média (PAM): $PAM = PA \text{ diastólica} + (\text{Pressão de Pulso}/3)$ e a VOP-N através da seguinte fórmula: $VOP-N = (VOP/PAM) \times 100$ (132). Padronizamos, neste estudo, a aferição pelo lado direito do paciente. O exame foi realizado com examinador sem conhecimento das medicações utilizadas pelos pacientes.

2.4.6 Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial

O método é não invasivo e utiliza a ultrassonografia de alta resolução para medir o diâmetro da artéria braquial em resposta à hiperemia reativa(91). Esta manobra provoca aumento do fluxo sanguíneo e *shear stress*, estimulando a liberação de óxido nítrico e pode ser quantificada como um indicador da função vasomotora(133). No protocolo deste estudo, os pacientes foram orientados a comparecer em jejum de três horas e sem exercício físico no dia do exame. As imagens foram obtidas por aparelho de ultrassonografia bidimensional com doppler colorido e espectral (Vivid-3, General Electric, EUA) e transdutor linear com frequência de 10 MHz. O paciente foi colocado em decúbito dorsal com o membro superior direito ligeiramente abduzido, com temperatura da sala e ruídos ambientes controlados. Depois de localizada a artéria braquial, o transdutor foi colocado na face ântero-medial do membro superior direito, perpendicularmente ao eixo do braço, 5 a 10 cm acima da prega antecubital, na topografia da artéria braquial. Para atestar a boa localização e a qualidade do

pulso arterial obtido, o doppler colorido foi acionado. O diâmetro basal da artéria braquial (DBAB) e o diâmetro pós-oclusão da artéria braquial (DPOAB) foram medidos manualmente entre as interfaces íntima-luz ao final da diástole. Após a medida do DBAB, o local de contato do transdutor na pele foi marcado, a fim de que a aferição do DPOAB ocorresse no mesmo sítio. A oclusão foi mantida durante cinco minutos, através do manguito posicionado no braço, que imprimiu pressão de 60 mmHg acima da pressão arterial sistólica, confirmada pela ausência de pulso no doppler. O DPOAB foi medido 30, 60 e 90 segundos após a liberação do fluxo. Os testes foram realizados sempre pelo mesmo avaliador, que não teve conhecimento dos valores observados no ato da realização dos testes e também era cego em relação às medicações utilizadas pelos pacientes. A DMF foi calculada como o percentual de aumento do diâmetro da artéria braquial pós-oclusão em relação aos seus valores basais, ou seja, $DMF = (DPOAB - DBAB)/DBAB] \times 100 \%$.

2.5 Cálculo amostral

Para o cálculo do tamanho da amostra foi utilizado o módulo Sample Power do software SPSS[®] versão 18.0. Levando-se em consideração que as médias populacionais para os grupos seriam iguais e adotando como critério de significância (alfa) o valor de 0,05, o tamanho amostral mínimo proposto foi de 16 pacientes para cada grupo. O poder de significância estatística foi de 80,7% e a precisão foi de mais ou menos 1,44 pontos (95,0% de confiança).

2.6 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas pelo software SPSS[®] versão 18. Os resultados foram expressos em média \pm desvio-padrão ou em números absolutos e percentuais. As variáveis contínuas de cada grupo foram comparadas pelo teste “t de Student” não-pareado na análise intergrupos, com um intervalo de confiança de 95%, sendo o valor de $p < 0,05$ considerado estatisticamente significativo.

3 RESULTADOS

3.1 Análise inicial

Inicialmente foram selecionados 120 pacientes hipertensos diabéticos que atingiram os critérios de inclusão, no período entre maio de 2011 e janeiro de 2013. Estes pacientes já estavam em acompanhamento nos ambulatórios ou foram encaminhados de outros serviços, ou ainda, compareceram para consultas de primeira vez por demanda espontânea.

Entre os pacientes avaliados, 73 (61%) apresentavam critérios de exclusão e foram retirados do estudo. A presença de PAS > 180 mmHg ou PAD > 110 mmHg ou uso de mais de duas drogas anti-hipertensivas foi a principal causa de exclusão do estudo após a seleção inicial, correspondendo a 26% dos casos, como demonstrado na figura 1.

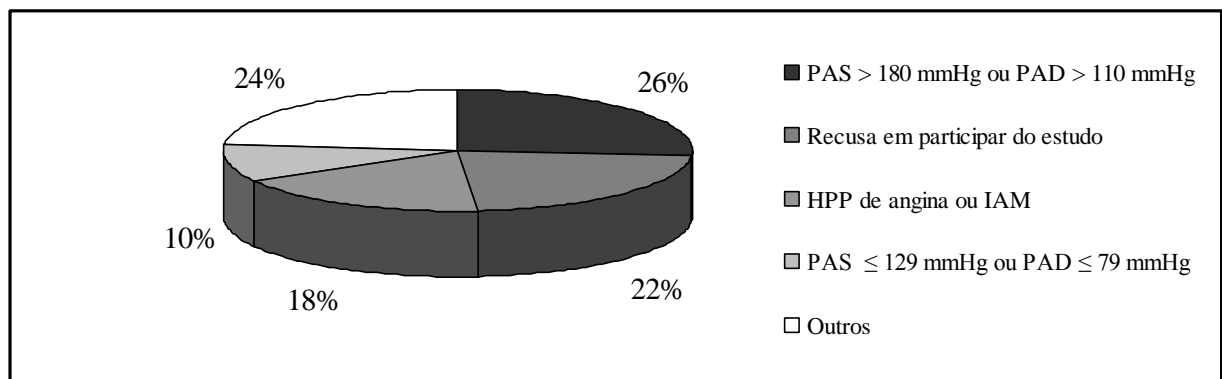


Figura 1 - Causas de exclusão dos pacientes após avaliação no ambulatório.

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HPP: história patológica pregressa; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Outras causas foram recusa em participar do estudo (22%) e história prévia de angina ou IAM (18%). Como causas menos frequentes destacaram-se controle adequado da pressão arterial, com PAS ≤ 129 mmHg ou PAD ≤ 79 mmHg (10%), uso de insulina (8%), obesidade mórbida (7%), DM2 não controlado, apresentando glicemia de jejum maior de 300mg/dL (4%), dentre outras como pode ser observado na tabela 3.

Tabela 3 - Descrição das causas de exclusão

<i>Causas</i>	<i>n (%)</i>
PAS > 180 mmHg ou PAD > 110 mmHg ou uso de mais de duas drogas anti-hipertensivas	19 (26%)
Recusa em participar do estudo	16 (22%)
História prévia de angina ou IAM	13 (18%)
PAS ≤ 129 mmHg ou PAD ≤ 79 mmHg	7 (10%)
DM2 em uso de insulina	6 (8%)
Obesidade mórbida	5 (7%)
DM2 com glicemia de jejum > 300mg/dL	3 (4%)
Doença renal crônica estágio 4 a 5	2 (3%)
Trombose venosa profunda	1 (1%)
Insuficiência Cardíaca	1 (1%)

DM2: diabetes mellitus tipo 2; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Assim, 47 indivíduos foram incluídos e randomizados de acordo com a tabela de randomização nos grupos losartana e anlodipino. Após cinco perdas de seguimento durante o período de realização de exames, 42 pacientes completaram o estudo, sendo 21 em cada grupo conforme demonstrado na figura 2.

Os grupos foram avaliados e comparados de acordo com suas características clínicas, epidemiológicas, presença de fatores de risco cardiovasculares e medicações de uso prévio. A comparação entre os dois grupos mostrou não haver diferença estatisticamente significativa entre as diversas variáveis analisadas, revelando semelhança entre os dois grupos. As características gerais de cada grupo estudado estão expressas na tabela 4.

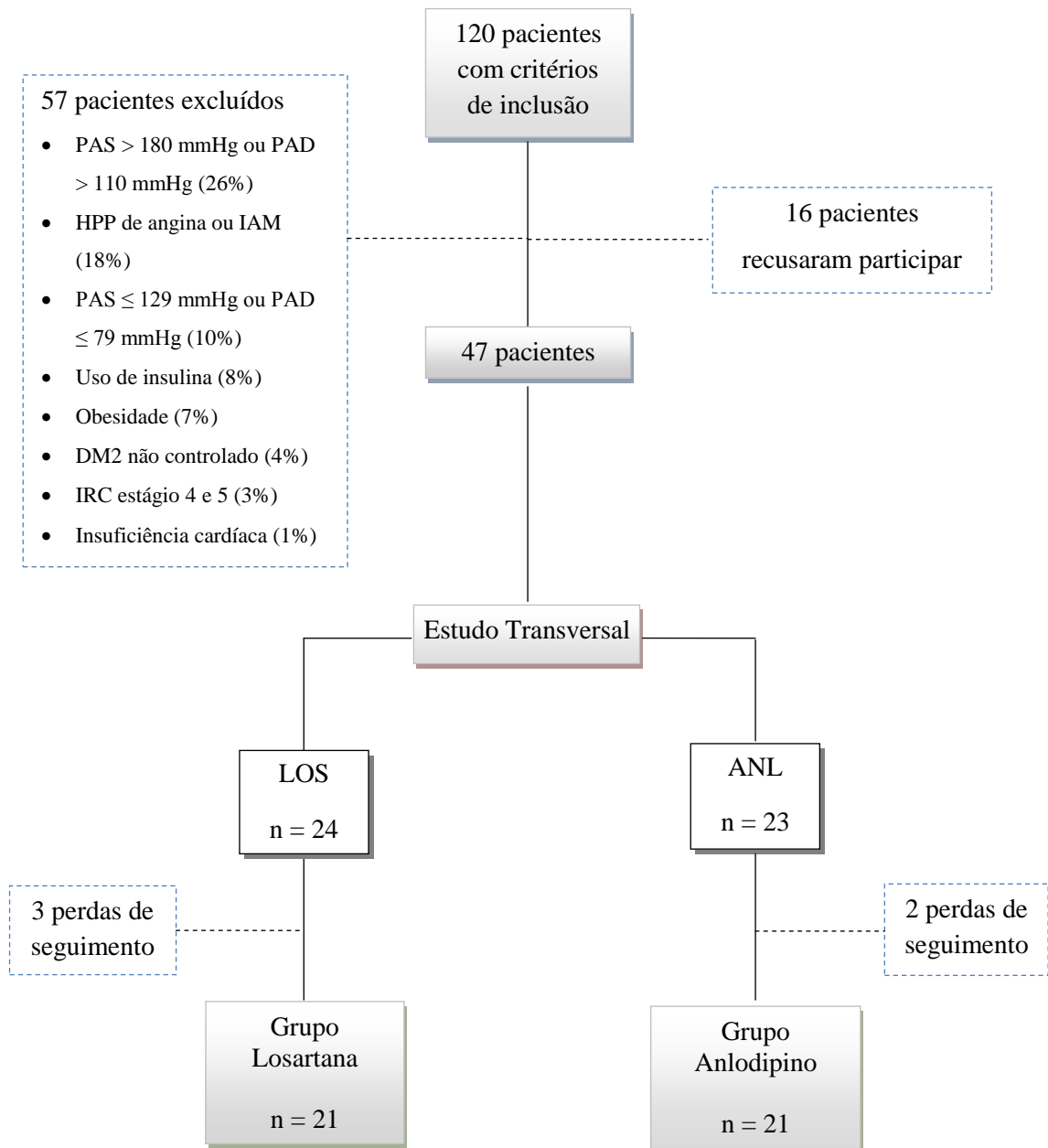


Figura 2 - Fluxograma de seleção dos pacientes até a randomização nos grupos.

ANL: anlodipino; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HPP: história patológica pregressa; IRC: insuficiência renal crônica; LOS: losartana; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Tabela 4 - Características gerais de cada grupo estudado e comparação entre as variáveis analisadas

<i>Variáveis</i>	<i>Grupo Losartana (n=21)</i>	<i>Grupo Anlodipino (n=21)</i>	<i>P</i>
Idade, anos	54,0 ± 6,9	54,9 ± 4,5	0,619
Sexo feminino, n (%)	15 (71,4)	15 (71,4)	1,000
Negros, n (%)	4 (19,0)	3 (14,3)	0,679
Tabagismo, n (%)	5 (23,8)	6 (28,6)	0,939
Dislipidemia, n (%)	13 (61,9)	12 (57,1)	0,753
Uso de estatina, n (%)	8 (38,1)	6 (28,6)	0,513
Uso de AAS, n (%)	7 (33,3)	7 (33,3)	1,000
Uso de metformina, n (%)	18 (85,7)	18 (85,7)	1,000
Uso de sulfoniluréia, n (%)	5 (23,8)	6 (28,6)	0,726

Dados expressos em média e desvio padrão ou em proporções quando indicado. AAS: ácido acetilsalicílico.

Foram também avaliados os anti-hipertensivos de uso prévio nos dois grupos antes da substituição pelos fármacos do estudo. Dentre os pacientes randomizados para utilização de losartana: 76% faziam uso IECA, 52% de diurético tiazídico e 24% de ACC. Dos 21 pacientes do grupo losartana 57% estavam em uso de uma única droga anti-hipertensiva e 43% em uso de duas drogas antes de entrarem no estudo. No grupo anlodipino: 62% faziam uso de IECA, 43% de diurético tiazídico e 28% de BRA. Neste grupo, 70% estavam em uso de apenas um fármaco anti-hipertensivo e 30% em uso de dois fármacos previamente ao início do estudo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao uso prévio de anti-hipertensivos.

Da mesma forma, foram avaliados os valores iniciais de pressão arterial em cada grupo com determinação das pressões arteriais sistólica e diastólica. No grupo losartana, as médias de PAS e PAD eram 147 ± 11 mmHg e 85 ± 9 mmHg, respectivamente. No grupo anlodipino eram 147 ± 21 mmHg e 84 ± 8 mmHg, respectivamente. Estes dados quando comparados não revelaram diferenças entre os grupos com $p = 0,980$ para as médias de PAS e $p = 0,702$ para as médias de PAD.

3.2 Análise principal na sexta semana

Após seis semanas de estudo, os grupos foram comparados de acordo com os dados obtidos na análise laboratorial, na avaliação antropométrica e pressórica incluindo a MAPA e parâmetros de rigidez arterial e disfunção endotelial, que foram a velocidade de onda de pulso, a tonometria de aplanção e a dilatação mediada por fluxo da artéria braquial.

3.2.1 Análise laboratorial

A análise laboratorial está demonstrada na tabela 5, assim como a estimativa da taxa de filtração glomerular pelo MDRD e a relação albumina-creatinina urinárias. Não houve diferença com relevância estatística na comparação entre os dois grupos. A presença de microalbuminúria foi determinada pelo cálculo da RACU. Os valores médios encontrados foram menores no grupo anlodipino do que no grupo losartana, entretanto sem valor estatístico. No grupo losartana, 33% dos pacientes apresentavam microalbuminúria com valor médio de 81,3 mg/g de creatinina, enquanto no grupo anlodipino, 24% dos pacientes apresentavam microalbuminúria com valor médio de 57,3 mg/g de creatinina.

Tabela 5 - Características laboratoriais da população estudada

<i>Variáveis</i>	<i>Grupo Losartana (n=21)</i>	<i>Grupo Anlodipino (n=21)</i>	<i>P</i>
Creatinina, mg/dL	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,577
Potássio, mEq/L	4,3 ± 0,4	4,3 ± 0,5	0,684
Glicemia, mg/dL	111,7 ± 43,0	122,0 ± 47,8	0,467
HbA1c, % Hb total	6,2 ± 0,5	6,4 ± 0,5	0,270
Colesterol total, mg/dL	196,4 ± 35,6	191,9 ± 30,0	0,662
HDL-Colesterol, mg/dL	55,1 ± 19,5	55,0 ± 12,1	0,985
LDL-Colesterol, mg/dL	115,9 ± 40,1	111,6 ± 27,1	0,585
Triglicerídeos, mg/dL	127,3 ± 48,0	127,0 ± 56,4	0,984
PCR, mg/dL	0,3 ± 0,3	0,5 ± 0,5	0,393
TFG _{MDRD} , ml/min/1,73m ²	91,9 ± 21,4	100,0 ± 34,6	0,368
RACU, mg/g de creatinina	34,6 ± 40,1	24,8 ± 25,9	0,352

Dados expressos em média e desvio-padrão. HbA1c: hemoglobina glicada; Hb: hemoglobina; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; PCR: proteína C reativa; TFG: taxa de filtração glomerular; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; RACU: relação albumina-creatinina urinárias.

3.2.2. Antropometria e pressão arterial

3.2.2.1 Antropometria

Os resultados obtidos após avaliação dos dados antropométricos estão descritos na tabela 6. A média dos valores encontrados tanto para circunferência abdominal quanto para relação cintura-quadril em ambos os grupos, de acordo como sexo, encontrou-se acima do ponto de corte adotado, conferindo maior risco cardiovascular de acordo com as definições da OMS(123), entretanto sem haver diferença significativa entre os grupos. Em relação ao índice

de massa corporal, a média dos valores obtidos, em ambos os grupos e de acordo com o sexo, classificaram a população na faixa de sobrepeso/obesidade(122).

Tabela 6 - Dados antropométricos nos dois grupos, de acordo com o sexo e comparação entre as variáveis analisadas

<i>Variáveis</i>	<i>Grupo Losartana (n=21)</i>	<i>Grupo Anlodipino (n=21)</i>	<i>P</i>
CA, cm (F)	100,3 ± 11,0	100,7 ± 9,2	0,521
CA, cm (M)	103,5 ± 8,7	102,7 ± 8,4	0,501
RCQ (F)	0,92 ± 0,06	0,92 ± 0,09	0,363
RCQ (M)	0,97 ± 0,03	0,97 ± 0,04	0,364
IMC, kg/m ² (F)	29,9 ± 3,9	29,9 ± 4,2	0,636
IMC, kg/m ² (M)	30,8 ± 3,0	29,6 ± 3,7	0,364

Dados expressos em média e desvio-padrão. CA: circunferência abdominal; RCQ: relação cintura-quadril; IMC: índice de massa corporal; F: sexo feminino; M: sexo masculino.

3.2.2.2 Pressão arterial

Ao final de seis semanas, foram obtidos os valores finais de pressão arterial em cada grupo. Após a comparação entre os grupos, observou-se não haver diferença entre os valores da PAS e PP, com valor de $p = 0,127$ e $p = 0,254$ respectivamente. Já os valores da PAD e PAM mostraram-se menores no grupo anlodipino, porém sem atingir significância estatística ($p = 0,063$ e $p = 0,069$, respectivamente). Os dados referentes a pressão arterial nos dois grupos estão demonstrados na tabela 7.

Tabela 7 - Níveis pressóricos na sexta semana de losartana ou anlodipino

<i>Variáveis</i>	<i>Grupo Losartana (n=21)</i>	<i>Grupo Anlodipino (n=21)</i>	<i>P</i>
PA sistólica, mmHg	153 ± 19	145 ± 14	0,127
PA diastólica, mmHg	90 ± 9	84 ± 8	0,063
PA média, mmHg	110 ± 11	104 ± 10	0,069
Pressão de pulso, mmHg	63 ± 15	72 ± 29	0,254

Dados expressos em média e desvio-padrão. PA: pressão arterial.

3.2.2.3 MAPA

Os dados obtidos com a MAPA na sexta semana de uso de losartana ou anlodipino não revelaram diferenças entre os dois grupos. Os resultados foram bastante semelhantes tanto para as médias pressóricas encontradas durante a vigília, assim como para as médias encontradas durante o sono. As médias pressóricas e a comparação entre os grupos estão descritas na tabela 8.

Tabela 8 - Dados obtidos com a MAPA

<i>Variáveis</i>	<i>Grupo Losartana (n=21)</i>	<i>Grupo Anlodipino (n=21)</i>	<i>P</i>
PAS 24h, mmHg	136 ± 14	137 ± 14	0,947
PAD 24h, mmHg	81 ± 11	82 ± 9	0,892
PAM 24h, mmHg	100 ± 12	101 ± 10	0,888
PAS dia, mmHg	139 ± 15	139 ± 14	0,888
PAD dia, mmHg	84 ± 12	85 ± 10	0,787
PAM dia, mmHg	103 ± 12	104 ± 10	0,836
PAS noite, mmHg	132 ± 15	131 ± 16	0,846
PAD noite, mmHg	75 ± 12	75 ± 9	0,942
PAM noite, mmHg	95 ± 13	94 ± 10	0,893

Valores expressos em média e desvio-padrão. PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média.

3.2.3 Alterações vasculares

3.2.3.1 Rigidez arterial

- Velocidade de onda de pulso

Ao final das seis semanas, a determinação das velocidades de onda de pulso carotídeo-radial, carotídeo-femoral e carotídeo-femoral normalizada, não revelou diferença com significado estatístico entre os grupos losartana e anlodipino como descrito na tabela 9.

Tabela 9 - Valores obtidos para velocidade de onda de pulso

<i>Variáveis</i>	<i>Grupo Losartana (n=21)</i>	<i>Grupo Anlodipino (n=21)</i>	<i>P</i>
VOP-CR, m/s	9,9 ± 1,1	9,5 ± 1,4	0,347
VOP-CF, m/s	10,4 ± 2,2	10,6 ± 2,7	0,880
VOP-CF-N, m/s	9,5 ± 1,8	9,8 ± 2,5	0,595

Os valores estão expressos em média e desvio-padrão. VOP-CR: velocidade de onda de pulso carotídeo-radial; VOP-CF: velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral; VOP-CF-N: velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral normalizada.

- Tonometria de aplanção

A determinação da pressão aórtica central por tonometria de aplanção em ambos os grupos revelou uma média de valores de pressão de incremento ou “*augmentation pressure*” mais elevada no grupo losartana (20 ± 8 mmHg) quando comparada a média do grupo anlodipino (16 ± 6 mmHg), sendo esta diferença estatisticamente significativa com valor de $p = 0,045$. Da mesma forma, observou-se no grupo losartana um maior valor médio de “*augmentation index*” (36 ± 8 %) do que no grupo anlodipino (30 ± 9 %), também com poder estatístico, $p = 0,025$. Estes resultados podem ser observados na tabela 10.

Tabela 10 - Valores obtidos durante a determinação da pressão aórtica central

<i>Variáveis</i>	<i>Grupo Losartana (n=21)</i>	<i>Grupo Anlodipino (n=21)</i>	<i>p</i>
PAS-AO, mmHg	144 ± 19	136 ± 12	0,108
PAD-AO, mmHg	90 ± 10	84 ± 10	0,100
AP, mmHg	20 ± 8	16 ± 6	0,045
AIx, %	36 ± 8	30 ± 9	0,025
PP-AO, mmHg	53 ± 16	49 ± 11	0,386
AIx@75, %	32 ± 7	28 ± 7	0,050

Os valores estão expressos em média e desvio-padrão. PAS-AO: pressão arterial sistólica aórtica; PAD-AO: pressão arterial diastólica aórtica; AP: *augmentation pressure*; AIx: *augmentation index*; PP-AO: pressão de pulso aórtica; AIx@75: *augmentation index* corrigido para frequência cardíaca de 75 bpm.

3.2.3.2 Disfunção endotelial

- Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial

Apesar dos maiores valores médios de DMF obtidos no grupo losartana (8,4±4,6 vs. 7,5±3,0 %), não houve diferença significativa entre os grupos, após o término das seis semanas, como demonstrado na figura 3.

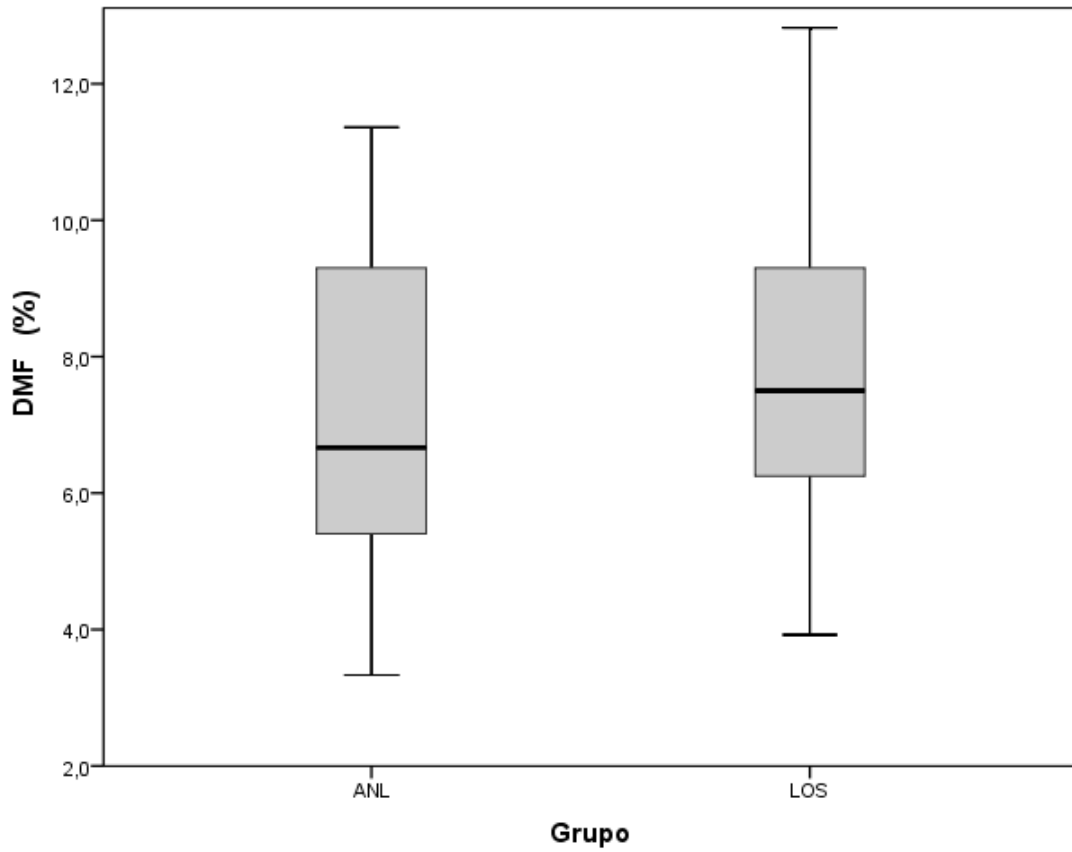


Figura 3 - Distribuição dos valores da dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial nos grupos anlodipino (ANL) e losartana (LOS). Valor de $p = 0,431$.

4 DISCUSSÃO

O diabetes mellitus aumenta o risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares em duas a três vezes em pacientes hipertensos, e a redução da pressão arterial diminui a taxa de eventos cardiovasculares e de deterioração renal nestes pacientes(71). Entretanto, não está claro se todas as classes de drogas anti-hipertensivas possuem papel semelhante no tratamento e na modificação de marcadores de risco cardiovascular em pacientes hipertensos diabéticos.

O presente estudo avaliou marcadores de risco cardiovasculares, dando ênfase a rigidez arterial e disfunção endotelial, em um grupo de pacientes hipertensos e diabéticos do tipo 2 na sexta semana de uso de bloqueador do receptor de angiotensina ou antagonista de canais de cálcio, duas drogas anti-hipertensivas com mecanismos de atuação distintos, atualmente utilizadas no tratamento destes pacientes.

A comparação entre os dois grupos, após a randomização, demonstrou semelhança em suas características clínicas, epidemiológicas, na presença de fatores de risco cardiovasculares (tabagismo atual ou prévio e dislipidemia) e medicações de uso prévio (AAS, estatina, metformina e sulfoniluréia). O tratamento anti-hipertensivo realizado previamente ao início do estudo também foi semelhante entre os dois grupos avaliados.

Apesar de não se tratar do objetivo deste trabalho, foram avaliados parâmetros do metabolismo glicídico, lipídico, níveis séricos de potássio e microalbuminúria. No estudo de Otero e colaboradores(134), foram relatados melhores valores de glicemia e hemoglobina glicada (HbA1c) em pacientes que fizeram uso de manidipina em comparação com enalapril. Já Derosa e colaboradores(135) não acharam diferença para os valores glicêmicos entre pacientes que utilizaram telmisartana ou nifedipina, enquanto Nishida e colaboradores(136) apresentaram melhores valores de HbA1c para o grupo de pacientes que utilizou BRA em comparação com ACC. Em outro estudo sobre o tema, Giordano e colaboradores(137) obtiveram resultados semelhantes para os valores de glicemia e HbA1c em pacientes hipertensos diabéticos que utilizaram captopril ou nifedipina como tratamento anti-hipertensivo. No presente estudo, os parâmetros do metabolismo glicídico demonstraram que os valores médios obtidos para glicemia foram maiores no grupo anlodipino, porém sem significado estatístico. A média encontrada para os valores da HbA1c foi semelhante entre os dois grupos. Não houve diferença em relação ao uso de hipoglicemiantes nos dois grupos.

Diante destes achados, pouco se pode afirmar sobre a influência dos BRA ou ACC sobre o controle glicêmico.

Na avaliação dos valores médios encontrados para o potássio sérico, também não houve diferença entre os grupos losartana e anlodipino, neste estudo, diferentemente do que Nishida e colaboradores(136) demonstraram, havendo maiores valores nos pacientes que utilizaram BRA ao invés de ACC. Os parâmetros relacionados ao metabolismo lipídico, no presente estudo, mostraram valores semelhantes de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicerídeos entre os dois grupos. No estudo de Derosa e colaboradores(135), foram encontrados valores menores de colesterol total e LDL-colesterol em pacientes que utilizaram telmisartana em comparação com nifedipina, assim como Nishida e colaboradores(136), em pacientes que utilizaram BRA em comparação com ACC, sugerindo desta forma, que a utilização de BRA pode ter melhores benefícios sobre o metabolismo lipídico em relação aos ACC.

Na literatura, alguns trabalhos se propuseram a avaliar a função renal de pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2, em uso de BRA ou IECA, em comparação com ACC. Agodoa e colaboradores(69) acompanharam uma coorte de 1094 pacientes ao longo de três anos com objetivo de avaliar mudanças na TFG_{MDRD}. Os pacientes foram randomizados em três grupos de acordo com a medicação utilizada: ramipril, anlodipino ou metoprolol. Ao final do estudo, não houve diferença estatística nos três grupos no que diz respeito ao declínio da TFG_{MDRD}. Todavia, a análise de um subgrupo deste estudo com pacientes que apresentavam microalbuminúria, o ramipril apresentou um retardo maior no declínio da TFG_{MDRD} após os três anos de seguimento. No presente estudo, pelo desenho adotado, nada se pode afirmar em relação à TFG_{MDRD}, uma vez que não se dispõe dos valores prévios ao início do estudo.

A presença de microalbuminúria foi determinada pelo cálculo da RACU. Os valores médios encontrados foram menores no grupo anlodipino do que no grupo losartana, entretanto sem valor estatístico. O perfil da população estudada revelou um baixo risco para nefropatia. Por apresentar um desenho transversal, o presente estudo não se propôs a avaliar os efeitos de cada droga em relação à microalbuminúria. Por outro lado, Yasuda e colaboradores(138), em um estudo prospectivo, compararam pacientes em uso de losartana ou anlodipino e determinaram menores valores de microalbuminúria no grupo em uso de losartana. Outro trabalho importante, o estudo IDNT(68), avaliou pacientes portadores de HAS e nefropatia secundária ao DM2. Como desfecho primário, observou um menor risco de deterioração da função renal em pacientes que utilizaram ibesartana em comparação com anlodipino ou placebo, entretanto não demonstrou diferença no risco de morte relacionada a qualquer causa

ou até mesmo naqueles que apresentaram piora da função renal. O estudo RENAAL(70) avaliou os efeitos de um tratamento anti-hipertensivo convencional acrescido de losartana sobre os desfechos renais e cardiovasculares em pacientes com DM2 e nefropatia em comparação ao tratamento padrão acrescido de placebo, sem BRA ou IECA. Para os que receberam losartana houve redução da progressão da doença renal, porém sem haver redução na mortalidade relacionada à nefropatia, assim como na mortalidade relacionada à causas cardiovasculares.

De outra forma, Yilmaz e colaboradores(139) compararam a utilização de valsartana, anlodipino ou a combinação das duas drogas em pacientes hipertensos e diabéticos do tipo 2. Os resultados revelaram redução da microalbuminúria nos três grupos de pacientes. Estes achados podem sugerir que apesar de não possuírem as propriedades que os BRA possuem sobre a hemodinâmica renal, os ACC podem também possuir papel benéfico na redução da microalbuminúria em pacientes hipertensos e diabéticos, e isto poderia ser explicado pela sua eficácia anti-hipertensiva.

Em relação aos dados antropométricos, o presente estudo revelou um perfil de risco cardiovascular aumentado em ambos os grupos. Tanto as médias obtidas para a medida da circunferência abdominal, quanto para o cálculo da relação cintura-quadril estavam acima dos valores de corte preconizados na literatura(123). As médias encontradas para o IMC também classificaram a população como de maior risco cardiovascular, estando na faixa de sobrepeso/obesidade, em ambos os grupos, de acordo com a classificação adotada(122).

Os níveis pressóricos obtidos com a aferição da pressão arterial casual, na sexta semana de uso de losartana ou anlodipino, revelaram médias menores no grupo anlodipino do que no grupo losartana, entretanto sem valor estatístico. Na literatura, um grande estudo, o *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE trial)(140) comparou pacientes hipertensos em uso de valsartana ou anlodipino e demonstrou um maior controle da PA no grupo de pacientes que utilizaram anlodipino. Dois anos depois, Zanchetti e colaboradores(141) fizeram uma nova análise do VALUE trial, de acordo com subgrupos e também demonstraram superioridade no controle pressórico do grupo que usou anlodipino em relação ao grupo que utilizou valsartana, sendo esta redução ainda maior no subgrupo de mulheres. Phillips e colaboradores(142) também compararam pacientes hipertensos em uso de anlodipino ou losartana, encontrando reduções pressóricas em ambos os grupos, porém com uma maior redução no grupo que utilizou anlodipino.

Em pacientes hipertensos e diabéticos, população avaliada no presente estudo, alguns trabalhos compararam o uso de ACC com o uso de BRA ou IECA. Derosa e

colaboradores(135) compararam a utilização de telmisartana ou anlodipino e revelaram semelhança entre as duas drogas na redução da PA sem diferença entre os grupos. Yasuda e colaboradores(138) estudaram os efeitos da losartana ou anlodipino sobre a PA de pacientes hipertensos e diabéticos, e demonstraram que ambas as drogas foram capazes de reduzir a PA, não havendo diferença entre as duas classes de anti-hipertensivos. Da mesma forma, Miyashita e colaboradores(143) avaliaram os efeitos da olmesartana em comparação ao anlodipino e obtiveram resultados semelhantes entre as duas drogas no que diz respeito aos efeitos sobre a PA.

Dentre os estudos que compararam ACC com IECA, o ABDC(35) avaliou a eficácia da nisoldipina em relação ao enalapril sobre os desfechos cardiovasculares. Como desfecho secundário, demonstrou que as duas drogas produziram efeitos semelhantes sobre o controle da pressão arterial não havendo diferença entre as duas. O estudo FACET(42) também comparou um ACC (anlodipino) com um IECA (fosinopril) e obteve resultados equivalentes entre as duas drogas na redução da PA. O mesmo também foi demonstrado por Otero e colaboradores(134) ao comparar os efeitos da manidipina com enalapril, em monoterapia, em pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2. Neste trabalho as duas classes de fármacos anti-hipertensivos produziram efeitos semelhantes com redução da pressão arterial de consultório. Diferentemente dos trabalhos anteriores, Chan e colaboradores(144) demonstraram superioridade no controle da PA com nifedipina em relação ao enalapril após 12 semanas de acompanhamento de 102 pacientes diabéticos e hipertensos.

Os valores obtidos com a realização da MAPA, na sexta semana de tratamento, revelaram médias pressóricas, nas 24 horas, semelhantes nos dois grupos. Resultados semelhantes foram obtidos por Yasuda e colaboradores(138) ao compararem os efeitos da losartana com anlodipino, mostrando médias pressóricas equivalentes com as duas drogas. Ishimitsu e colaboradores(145) também estudaram os efeitos da losartana em comparação ao anlodipino, entretanto em hipertensos não diabéticos. As duas drogas foram capazes de reduzir a PA ao longo das 24 horas, porém os efeitos do anlodipino foram superiores aos da losartana. Otero e colaboradores(134), ao utilizarem a MAPA para avaliação dos níveis pressóricos em hipertensos e diabéticos em uso de manidipina ou enalapril, também não demonstraram diferenças entre as duas classes de fármacos.

A HAS está relacionada à patogênese da rigidez arterial e também é uma manifestação de complacência arterial reduzida(146). Estudos mostram que a terapia anti-hipertensiva é a principal forma de manejo dos pacientes com rigidez arterial aumentada, quando comparada ao tratamento com estatinas ou hipoglicemiantes orais(99). Diminuições nas médias

pressóricas e, por conseguinte, nas médias das pressões de distensão sobre os vasos sanguíneos são o maior efeito benéfico comum a todas as classes de anti-hipertensivos(146). Neste contexto, evidências crescentes exaltam os efeitos benéficos dos ACC e das drogas que interferem no SRAA para o manejo dos parâmetros hemodinâmicos centrais(146). Além disso, o *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study* (LIFE)(147) avaliou pacientes hipertensos com sinais de hipertrofia ventricular esquerda após a utilização de losartana ou atenolol; e demonstrou que, para uma mesma redução nos níveis pressóricos, houve diminuição da morbidade cardiovascular no grupo losartana. Estes achados sugerem que a losartana possua efeitos vasculares benéficos independentes do seu efeito anti-hipertensivo.

No atual estudo, a avaliação da rigidez arterial foi realizada através da determinação das pressões aórticas centrais por tonometria de aplanção e através das velocidades de onda de pulso carotídeo-femoral, carotídeo-radial e carotídeo-femoral normalizada. Os valores obtidos com a determinação da pressão aórtica central revelaram menores médias de pressões aórticas centrais sistólica e diastólica, de AIX, de AP e de PP-AO no grupo anlodipino comparado ao grupo losartana. Estes achados sugerem um padrão de reflexão da onda de pulso mais favorável no grupo anlodipino. Vale ressaltar que o grupo losartana apresentou maiores médias pressóricas, aferidas através da pressão arterial casual na sexta semana, fato que pode ter sido responsável pelas maiores médias observadas na obtenção dos parâmetros hemodinâmicos centrais, uma vez que estes sofrem influência da pressão arterial para seu cálculo. Contudo, isto não invalida os resultados encontrados, pois se forem levados em consideração apenas os valores obtidos com a MAPA, não houve diferenças entre as pressões finais nos dois grupos, com a utilização deste método, o que reforçaria os achados da tonometria de aplanção.

A análise da velocidade de onda de pulso, neste estudo, apontou para resultados semelhantes nos dois grupos. Tanto no grupo losartana quanto no grupo anlodipino, os valores obtidos não ajudaram para que conclusões pudessem ser inferidas no tocante a rigidez arterial.

Na literatura, Boutouyrie e colaboradores(99) demonstraram superioridade dos IECA e BRA em diminuir a VOP e o AIX, após a realização de uma metanálise que comparou estas drogas com ACC, diuréticos e betabloqueadores. Kim e colaboradores(148) avaliaram 98 pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2, após doze semanas do uso de valsartana e obtiveram redução nos valores da pressão de pulso aórtica (PP-AO), do AIX e da VOP. Da mesma forma, Asmar e colaboradores(149) demonstraram reduções da VOP e AIX, ao compararem

os efeitos da telmisartana em relação ao placebo em um grupo de 28 pacientes hipertensos e diabéticos do tipo 2.

Por outro lado, Kita e colaboradores(150) observaram 29 pacientes hipertensos ao longo de um ano em uso de benidipina e evidenciaram diminuição na VOP aferida nestes pacientes. Alguns trabalhos compararam as drogas que atuam no SRAA com os ACC, assim como no presente estudo. Rajzer e colaboradores(151) avaliaram 180 pacientes hipertensos randomizados em três grupos de acordo com o fármaco utilizado: quinapril (20 mg/dia), anlodipino (10 mg/dia) e losartana (100 mg/dia). As três drogas foram capazes de reduzir a pressão arterial, entretanto apenas o grupo que utilizou quinapril apresentou reduções significativas na VOP ao final do estudo.

Outro estudo, de Ichihara e colaboradores(152), comparou os efeitos do anlodipino em relação à valsartana sobre a VOP. O trabalho acompanhou 100 pacientes hipertensos pelo período de um ano e evidenciou reduções semelhantes da VOP nos dois grupos comparados.

O método utilizado para avaliação da disfunção endotelial, no presente estudo, foi a dilatação mediada por fluxo da artéria braquial. A média obtida para percentual de aumento da DMF, na sexta semana de avaliação, foi discretamente maior no grupo losartana em comparação ao grupo anlodipino, entretanto sem relevância estatística. Alguns estudos já foram publicados com o papel de avaliar o efeito dos anti-hipertensivos sobre a DMF. Cheetham e colaboradores(118) compararam a eficácia da losartana, na dose de 50 mg/dia, durante quatro semanas com placebo em 12 pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2. Os resultados revelaram importante aumento da DMF no grupo que utilizou losartana. Clarkson e colaboradores(119) por sua vez, avaliaram a eficácia do anlodipino (5 mg/dia) em relação ao placebo em 91 pacientes hipertensos. Em ambos os grupos houve aumento significativo da DMF, porém na comparação entre os grupos não houve diferenças estatisticamente relevantes que pudessem mostrar a superioridade de uma intervenção em relação à outra.

Em outro estudo, Anderson e colaboradores(153) avaliaram três classes de fármacos e seus efeitos sobre a DMF. O estudo envolveu 80 pacientes que foram randomizados em quatro grupos para utilização de enalapril 10 mg/dia, quinapril 20 mg/dia, losartana 50 mg/dia ou anlodipino 5 mg/dia. Após oito semanas os valores de DMF basais foram comparados com os finais entre os quatro grupos. Apenas o quinapril foi associado a aumentos significativos da DMF. Yilmaz e colaboradores(139) compararam no seu trabalho a utilização de anlodipino 10 mg/dia, valsartana 160 mg/dia ou a combinação das duas drogas e avaliaram seus efeitos sobre a DMF. Ao final do estudo, todos os regimes de tratamento efetivamente aumentaram a DMF, com um maior aumento sendo observado no grupo que utilizou a combinação dos dois

fármacos. Diante do exposto, os resultados são controversos em afirmar qual a droga mais eficaz em produzir aumento na DMF no tratamento anti-hipertensivo de pacientes hipertensos diabéticos.

CONCLUSÃO

No estudo atual, em pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2, sem evidências de nefropatia avançada, o tratamento com anlodipino em dose média comparado com losartana em dose máxima esteve associado a menores níveis de pressão arterial casual.

A avaliação das alterações vasculares funcionais revelou um padrão de reflexão da onda de pulso mais favorável no grupo anlodipino quando comparado ao grupo losartana. Os demais parâmetros vasculares funcionais avaliados foram semelhantes nos dois grupos, apesar dos menores níveis pressóricos obtidos com anlodipino, o que pode indicar a existência de propriedades vasculares associadas com o uso da losartana independentes do seu efeito anti-hipertensivo.

Estes resultados podem sugerir que, nesta população, para obtenção de melhores níveis pressóricos associados à modificação de parâmetros vasculares funcionais, seja necessária a combinação das duas drogas anti-hipertensivas estudadas. Entretanto, estudos prospectivos randomizados são necessários para confirmar esta hipótese.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control 2011. WHO. 2011.
2. Million hearts: strategies to reduce the prevalence of leading cardiovascular disease risk factors-United States, 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Sep 16;60(36):1248-51.
3. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2010. Uma Análise da Situação de Saúde e de Evidências Seleccionadas de Impacto de Ações de Vigilância em Saúde. In: Saúde DdAdSe, editor. Brasília-DF: Ministério da Saúde; 2011. p. 117-33.
4. World Health Organization. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. WHO. 2009.
5. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease: Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. WHO. 2007.
6. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. WHO. 2011.
7. Prevalência da Hipertensão Arterial em 2010. Brasília-DF: DATASUS; 2011; acesso em 2013 Maio 20. Disponível em: tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabnet.exe?idb2011/g02.def
8. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. WHO. 2008.
9. World Health Organization. Causes of death 2008. WHO. 2008.
10. World Health Organization. Resolution WHA61.14. WHO 2008–2013 Action plan for the global strategy for prevention and control of noncommunicable diseases. WHO. 2008.
11. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet. Jul 2;378(9785):31-40.

12. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* Dec;94(3):311-21.
13. Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care.* 2003 Mar;26(3):848-54.
14. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia.* 2003 Jun;46(6):760-5.
15. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med.* 2004 Oct 25;164(19):2147-55.
16. Boden-Albala B, Cammack S, Chong J, Wang C, Wright C, Rundek T, et al. Diabetes, fasting glucose levels, and risk of ischemic stroke and vascular events: findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Diabetes Care.* 2008 Jun;31(6):1132-7.
17. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care.* 2003 Mar;26(3):688-96.
18. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002 Dec 4;288(21):2709-16.
19. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
20. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
21. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia.* Apr;53(4):600-5.
22. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of

Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007 Jun;28(12):1462-536.

23. Williams B. The Hypertension in Diabetes Study (HDS): a catalyst for change. *Diabet Med*. 2008 Aug;25 Suppl 2:13-9.

24. Wingard DL. Heart disease and diabetes. *Diabetes in America*. Washington, DC, U.S.: Govt. Printing Office; 1995. p. 429-48.

25. 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 Mar;11(3):309-17.

26. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension*. 1992 May;19(5):403-18.

27. Randeree HA, Omar MA, Motala AA, Seedat MA. Effect of insulin therapy on blood pressure in NIDDM patients with secondary failure. *Diabetes Care*. 1992 Oct;15(10):1258-63.

28. 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 Jul;44(1):139-46.

29. 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 Oct 15;106(16):2085-90.

30. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*. 1999 Feb 20;353(9153):617-22.

31. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998 Sep 12;317(7160):703-13.

32. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA*. 1996 Dec 18;276(23):1886-92.

33. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Mar 4;340(9):677-84.
34. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998 Jun 13;351(9118):1755-62.
35. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000 Apr;23 Suppl 2:B54-64.
36. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998 Sep 12;317(7160):713-20.
37. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000 Jul 29;356(9227):366-72.
38. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*. 1998 Mar 5;338(10):645-52.
39. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*. 2000 Jul 29;356(9227):359-65.
40. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999 Nov 20;354(9192):1751-6.
41. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999 Feb 20;353(9153):611-6.

42. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomised Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*. 1998 Apr;21(4):597-603.

43. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. 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 Sep 8;370(9590):829-40.

44. Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, Fleg JL, Galloway JM, Henderson JA, et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomised trial. *JAMA*. 2008 Apr 9;299(14):1678-89.

45. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. Apr 29;362(17):1575-85.

46. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. Jul;31(7):1281-357.

47. Nicolucci A, De Berardis G, Sacco M, Tognoni G. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association: response to Buse et al. *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):e57; author reply e8.

48. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care*. Jan;33 Suppl 1:S4-10.

49. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2560-72.

50. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004 May;43(5 Suppl 1):S1-290.

51. 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 Sep;36(3):646-61.

52. Kaplan NM. Primary hypertension: pathogenesis. *Clinical hypertension*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 42-107.

53. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2002 Jan;25(1):134-47.

54. Kaplan NM. Treatment of Hypertension: Drug therapy. *Clinical Hypertension*. 7th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. p. 181-265.

55. Poulter NR. Calcium antagonists and the diabetic patient: a response to recent controversies. *Am J Cardiol.* 1998 Nov 12;82(9B):40R-1R.

56. Kizer JR, Kimmel SE. Epidemiologic review of the calcium channel blocker drugs. An up-to-date perspective on the proposed hazards. *Arch Intern Med.* 2001 May 14;161(9):1145-58.

57. Mason RP, Mason PE. Critique of a biologic mechanism linking calcium antagonists to increased risk for cardiovascular events in diabetes. *Am J Cardiol.* 1998 Nov 12;82(9B):29R-31R.

58. Messerli FH, Grossman E. The calcium antagonist controversy: a posthumous commentary. *Am J Cardiol.* 1998 Nov 12;82(9B):35R-9R.

59. Pahor M, Psaty BM, Furberg CD. New evidence on the prevention of cardiovascular events in hypertensive patients with type 2 diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;32 Suppl 2:S18-23.

60. Parving HH. Calcium antagonists and cardiovascular risk in diabetes. *Am J Cardiol.* 1998 Nov 12;82(9B):42R-4R.

61. Sowers JR. Comorbidity of hypertension and diabetes: the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events trial (FACET). *Am J Cardiol.* 1998 Nov 12;82(9B):15R-9R.

62. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet.* 2000 Dec 9;356(9246):1955-64.

63. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 Sep 11;285(6343):685-8.
64. MacKay JH, Arcuri KE, Goldberg AI, Snapinn SM, Sweet CS. Losartan and low-dose hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A double-blind, placebo-controlled trial of concomitant administration compared with individual components. *Arch Intern Med*. 1996 Feb 12;156(3):278-85.
65. Ruilope LM, Simpson RL, Toh J, Arcuri KE, Goldberg AI, Sweet CS. Controlled trial of losartan given concomitantly with different doses of hydrochlorothiazide in hypertensive patients. *Blood Press*. 1996 Jan;5(1):32-40.
66. Andersen S, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Parving HH. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2000 Feb;57(2):601-6.
67. Lacourciere Y, Belanger A, Godin C, Halle JP, Ross S, Wright N, et al. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int*. 2000 Aug;58(2):762-9.
68. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):851-60.
69. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomised controlled trial. *JAMA*. 2001 Jun 6;285(21):2719-28.
70. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):861-9.
71. Grossman E, Messerli FH. Are calcium antagonists beneficial in diabetic patients with hypertension? *Am J Med*. 2004 Jan 1;116(1):44-9.
72. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002 Dec 18;288(23):2981-97.

73. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med.* 2003 Apr 1;138(7):542-9.
74. Lindholm LH, Hansson L, Ekbom T, Dahlof B, Lanke J, Linjer E, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens.* 2000 Nov;18(11):1671-5.
75. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, et al. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension.* 2003 Mar;41(3):431-6.
76. Bakris GL. Hypertension in diabetic patients. An overview of interventional studies to preserve renal function. *Am J Hypertens.* 1993 Apr;6(4):140S-7S.
77. Fagan TC, Sowers J. Type 2 diabetes mellitus: greater cardiovascular risks and greater benefits of therapy. *Arch Intern Med.* 1999 May 24;159(10):1033-4.
78. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet.* 1983 May 28;1(8335):1175-9.
79. Parving HH, Smidt UM. Hypotensive therapy reduces microvascular albumin leakage in insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. *Diabet Med.* 1986 Jul-Aug;3(4):312-5.
80. Brown MJ, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Palmer CR, Rosenthal T, et al. Influence of diabetes and type of hypertension on response to antihypertensive treatment. *Hypertension.* 2000 May;35(5):1038-42.
81. Kalaitzidis RG, Bakris GL. The current state of RAAS blockade in the treatment of hypertension and proteinuria. *Curr Cardiol Rep.* 2009 Nov;11(6):436-42.
82. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001 Sep 20;345(12):870-8.
83. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)

and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2007 Jan;28(1):88-136.

84. Adji A, O'Rourke MF, Namasivayam M. Arterial stiffness, its assessment, prognostic value, and implications for treatment. *Am J Hypertens.* 2011 Jan;24(1):5-17.

85. Lehmann ED, Gosling RG, Sonksen PH. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med.* 1992 Mar;9(2):114-9.

86. Benetos A, Laurent S, Asmar RG, Lacolley P. Large artery stiffness in hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1997 Mar;15(2):S89-97.

87. Tedesco MA, Natale F, Di Salvo G, Caputo S, Capasso M, Calabro R. Effects of coexisting hypertension and type II diabetes mellitus on arterial stiffness. *J Hum Hypertens.* 2004 Jul;18(7):469-73.

88. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure--a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Mar 15;37(4):975-84.

89. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation.* 2006 Feb 7;113(5):664-70.

90. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* Mar 30;55(13):1318-27.

91. Izzo JL J, editor. *Hypertension Primer.* 4th ed. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

92. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006 Mar 7;113(9):1213-25.

93. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(21):2588-605.

94. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001 Sep;38(3):434-8.
95. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002 Mar 1;39(3):735-8.
96. Perret-Guillaume C, Joly L, Jankowski P, Benetos A. Benefits of the RAS blockade: clinical evidence before the ONTARGET study. *J Hypertens Suppl*. 2009 Jun;27(2):S3-7.
97. Brown MJ. Aliskiren. *Circulation*. 2008 Aug 12;118(7):773-84.
98. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Sep 10-16;366(9489):895-906.
99. Boutouyrie P, Lacolley P, Briet M, Regnault V, Stanton A, Laurent S, et al. Pharmacological modulation of arterial stiffness. *Drugs*. 2011 Sep 10;71(13):1689-701.
100. Cockcroft JR. ACE inhibition in hypertension: focus on perindopril. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7(5):303-17.
101. Mallareddy M, Parikh CR, Peixoto AJ. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on arterial stiffness in hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006 Jun;8(6):398-403.
102. Shargorodsky M, Leibovitz E, Lubimov L, Gavish D, Zimlichman R. Prolonged treatment with the AT1 receptor blocker, valsartan, increases small and large artery compliance in uncomplicated essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2002 Dec;15(12):1087-91.
103. Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, Miranda V, Kandra A, Botha J, et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension*. 2008 Jun;51(6):1617-23.
104. Takami T, Shigemasa M. Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2003 Aug;26(8):609-14.

105. Klingbeil AU, John S, Schneider MP, Jacobi J, Weidinger G, Schmieder RE. AT1-receptor blockade improves augmentation index: a double-blind, randomised, controlled study. *J Hypertens*. 2002 Dec;20(12):2423-8.
106. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007 Mar 13;115(10):1285-95.
107. Bahia L, de Aguiar LG, Villela NR, Bottino D, Bouskela E. [The endothelium in the metabolic syndrome]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006 Apr;50(2):291-303.
108. Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A, Sudano I, Di Legge V, Meola M, et al. Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1998 Jul;32(1):25-32.
109. Contreras F, Rivera M, Vasquez J, De la Parte MA, Velasco M. Endothelial dysfunction in arterial hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000 Apr;14 Suppl 1:S20-5.
110. Rossen JD. Endothelial dysfunction in microvascular angina. *N Engl J Med*. 1993 Dec 2;329(23):1739; author reply 40.
111. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Jr., Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Dec 7;44(11):2137-41.
112. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J*. 2003 Jul;146(1):168-74.
113. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. Dec;18(6):775-89.
114. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan 16;39(2):257-65.
115. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor

dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation*. 1996 Aug 1;94(3):258-65.

116. Hirooka Y, Imaizumi T, Masaki H, Ando S, Harada S, Momohara M, et al. Captopril improves impaired endothelium-dependent vasodilation in hypertensive patients. *Hypertension*. 1992 Aug;20(2):175-80.
117. Nakamura M, Funakoshi T, Arakawa N, Yoshida H, Makita S, Hiramori K. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelium-dependent peripheral vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Nov 1;24(5):1321-7.
118. Cheetham C, O'Driscoll G, Stanton K, Taylor R, Green D. Losartan, an angiotensin type I receptor antagonist, improves conduit vessel endothelial function in Type II diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2001 Jan;100(1):13-7.
119. Clarkson P, Mullen MJ, Donald AE, Powe AJ, Thomson H, Thorne SA, et al. The effect of amlodipine on endothelial function in young adults with a strong family history of premature coronary artery disease: a randomised double blind study. *Atherosclerosis*. 2001 Jan;154(1):171-7.
120. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*. Jan;35 Suppl 1:S4-S10.
121. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6):461-70.
122. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO. 2000.
123. World Health Organization. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio Report of a WHO Expert Consultation. 2008 Geneva, 8–11 December.
124. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun;18(6):499-502.

125. Warnick GR, Knopp RH, Fitzpatrick V, Branson L. Estimating low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald equation is adequate for classifying patients on the basis of nationally recommended cutpoints. *Clin Chem*. 1990 Jan;36(1):15-9.
126. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27 Suppl 1:S79-83.
127. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 1999 May;33(5):1004-10.
128. Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK, Close CF, Deckert T, Hommel E, et al. Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes. *Uremia Invest*. 1985;9(2):85-95.
129. V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) *Revista Brasileira de Hipertensão*. 2011;18(1):7-17.
130. Alessi A, Brandao AA, Pierin A, Feitosa AM, Machado CA, de Moraes Forjaz CL, et al. [IV Guideline for ambulatory blood pressure monitoring. II Guideline for home blood pressure monitoring. IV ABPM/II HBPM]. *Arq Bras Cardiol*. 2005 Jul;85 Suppl 2:1-18.
131. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):852-7.
132. Scuteri A, Brancati AM, Gianni W, Assisi A, Volpe M. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens*. 2005 Jun;23(6):1211-6.
133. Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension*. 2001 Sep;38(3 Pt 2):581-7.
134. Otero ML, Claros NM. Manidipine versus enalapril monotherapy in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a multicenter, randomised, double-blind, 24-week study. *Clin Ther*. 2005 Feb;27(2):166-73.
135. Derosa G, Cicero AF, Bertone G, Piccinni MN, Fogari E, Ciccarelli L, et al. Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and

mild hypertension: a 12-month, randomised, double-blind study. *Clin Ther.* 2004 Aug;26(8):1228-36.

136. Nishida Y, Takahashi Y, Nakayama T, Asai S. Comparative effect of angiotensin II type I receptor blockers and calcium channel blockers on laboratory parameters in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2012 May 17;11:53.

137. Giordano M, Matsuda M, Sanders L, Canessa ML, DeFronzo RA. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca²⁺ channel antagonists, and alpha-adrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension. *Diabetes.* 1995 Jun;44(6):665-71.

138. Yasuda G, Ando D, Hirawa N, Umemura S, Tochikubo O. Effects of losartan and amlodipine on urinary albumin excretion and ambulatory blood pressure in hypertensive type 2 diabetic patients with overt nephropathy. *Diabetes Care.* 2005 Aug;28(8):1862-8.

139. Yilmaz MI, Carrero JJ, Martin-Ventura JL, Sonmez A, Saglam M, Celik T, et al. Combined therapy with renin-angiotensin system and calcium channel blockers in type 2 diabetic hypertensive patients with proteinuria: effects on soluble TWEAK, PTX3, and flow-mediated dilation. *Clin J Am Soc Nephrol.* Jul;5(7):1174-81.

140. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004 Jun 19;363(9426):2022-31.

141. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, McInnes GT, Hua T, Weber M, et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens.* 2006 Nov;24(11):2163-8.

142. Phillips RA, Kloner RA, Grimm RH, Jr., Weinberger M. The effects of amlodipine compared to losartan in patients with mild to moderately severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2003 Jan-Feb;5(1):17-23.

143. Miyashita Y, Saiki A, Endo K, Ban N, Yamaguchi T, Kawana H, et al. Effects of olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, and amlodipine, a calcium channel blocker, on Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in type 2 diabetic patients with hypertension. *J Atheroscler Thromb.* 2009 Oct;16(5):621-6.

144. Chan JC, Yeung VT, Leung DH, Tomlinson B, Nicholls MG, Cockram CS. The effects of enalapril and nifedipine on carbohydrate and lipid metabolism in NIDDM. *Diabetes Care.* 1994 Aug;17(8):859-62.

145. Ishimitsu T, Minami J, Yoshii M, Suzuki T, Inada H, Ohta S, et al. Comparison of the effects of amlodipine and losartan on 24-hour ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2002 Jan-Feb;24(1-2):41-50.
146. Milan A, Tosello F, Fabbri A, Vairo A, Leone D, Chiarlo M, et al. Arterial stiffness: from physiology to clinical implications. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2011 Mar 1;18(1):1-12.
147. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002 Mar 23;359(9311):995-1003.
148. Kim JH, Oh SJ, Lee JM, Hong EG, Yu JM, Han KA, et al. The effect of an Angiotensin receptor blocker on arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus patients with hypertension. *Diabetes Metab J*. 2011 Jun;35(3):236-42.
149. Asmar R, Gosse P, Topouchian J, N'Tela G, Dudley A, Shepherd GL. Effects of telmisartan on arterial stiffness in Type 2 diabetes patients with essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2002 Sep;3(3):176-80.
150. Kita T, Suzuki Y, Eto T, Kitamura K. Long-term anti-hypertensive therapy with benidipine improves arterial stiffness over blood pressure lowering. *Hypertens Res*. 2005 Dec;28(12):959-64.
151. Rajzer M, Klocek M, Kawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Am J Hypertens*. 2003 Jun;16(6):439-44.
152. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2006 Oct;20(10):787-94.
153. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jan;35(1):60-6.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO POR ESCRITO****AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAR DE UM PROJETO DE PESQUISA**

Projeto de Pesquisa: **COMPARAÇÃO ENTRE LOSARTANA E BENAZEPRILA EM PACIENTES DIABÉTICOS COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NÃO CONTROLADOS PELO USO DE ANLODIPINO: 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: Cesar Romaro Pozzobon, Márcia Ladeira, Mário Fritsch Neves, Ronaldo Altenburg Gismondi, Wille Oigman.

Você está sendo convidado para participar de um estudo de pesquisa. Antes de você decidir participar, é importante que você compreenda porque a pesquisa está sendo feita, quais são 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 for 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, o anlodipino e o aliskireno, 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 vascular. Os tratamentos propostos nesse estudo não são os únicos existentes para tratar sua condição. Existem outras alternativas de medicamentos disponíveis para sua doença que podem ser discutidas 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 renal.

4) E se eu NÃO quiser participar?

Você continuará seu acompanhamento médico tradicional no ambulatório de hipertensão arterial 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 hipertensão arterial da Policlínica Piquet Carneiro, da UERJ.

6) Quais exames serão realizados?

- Coleta de exames de sangue e urina para análise.

- **Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA):** na consulta, seu médico vai te dar um aparelho eletrônico para realizar a medida de pressão em casa e vai explicar cuidadosamente como usar o aparelho e como você deverá fazer para medir a pressão sanguínea. Esse aparelho deve somente ser usado para medir sua própria pressão sanguínea, e ninguém mais deve usá-lo, uma vez que todas as medidas vão ficar guardadas na memória do aparelho. Os resultados serão guardados na memória do aparelho. Você terá que trazer de volta esse aparelho para seu médico da pesquisa a cada dia da visita. Com isso, ele poderá ler as medidas de sua pressão sanguínea.
- **Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA):** a MAPA é um método capaz de verificar repetidas vezes a pressão arterial em um período completo de 24 horas/dia. Os valores da pressão arterial de fato variam durante o dia. Os valores mais baixos são observados durante a noite, enquanto os valores mais altos são observados durante o amanhecer. O MAPA tem a vantagem de fornecer informações valiosas sobre o nível da pressão arterial durante o dia todo e em condições normais da vida. As medições do MAPA são indolores, no entanto podem ser desconfortáveis algumas vezes, quando a braçadeira infla. Uma medição é feita automaticamente a cada 20 minutos. Será fornecido um diário que você terá que preencher com a hora em que você acorda e que vai dormir durante as 25 horas de MAPA. Esse diário deverá ser entregue na visita para seu médico da pesquisa junto com o equipamento.
- **Avaliação da velocidade de onda de pulso:** neste aparelho, o médico utilizará um transdutor, uma pequena placa de metal do tamanho de uma moeda, que será colocado 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 nem corta a pele.
- **Avaliação do “índice de incremento do pulso”** (em inglês, *augmentation index*): 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 informar o médico valores específicos. Estes valores também 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:** neste aparelho, 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, mas no outro braço nada é colocado. O aparelho de pressão 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. Não deixa sequelas.

- Dilatação da artéria braquial: um aparelho de pressão é colocado no braço direito. Um aparelho de ultrassom é utilizado para visualizar a artéria braquial, na altura do cotovelo. O aparelho de pressão é insuflado por 5 minutos, e depois esvaziado. A artéria é visualizada no ultrassom antes, durante e depois de inflar o aparelho de pressão, e os resultados são comparados entre si. Não há cortes. Ele não fura, não queima nem corta a pele. Durante o período de insuflação do aparelho de pressão, por 5 minutos, pode haver dormência naquele braço, que reverte totalmente no fim do exame. Não deixa sequelas.
- Ecocardiograma transtorácico: é o exame de ultrassom do coração, para analisar sua força e sua estrutura. Não há cortes nem dor pelo exame. 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: Nova consulta. Sua pressão arterial será medida e há 3 opções:

- a) Sua pressão arterial está normal, 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 6 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: 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.

Etapa D: Consulta para medi 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 semanas.
- b) Sua pressão arterial está acima de 130 x 80 mmHg: será iniciada uma terceira medicação, a hidroclorotiazida, na dose de 12,5 mg/dia. Você retornará após semanas.

Etapa E: 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 a 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 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), hipotensão, 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 (exames de sangue, ECG, entre outros).
- 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 contraindicados 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:

Endereço 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).

APÊNDICE B – Artigo submetido aos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Estudo vascular funcional em hipertensos com diabetes tipo 2 em uso de losartana ou anlodipino

Functional vascular study in hypertensive subjects with type 2 diabetes using losartan or amlodipine

Título Resumido: **Estudo vascular em hipertensos diabéticos**

Palavras-chaves: Hipertensão, Diabetes, Losartana, Anlodipino, Vascular

Keywords: Hypertension, Diabetes, Losartan, Amlodipine, Vascular

RESUMO

Fundamento: A escolha dos fármacos anti-hipertensivos no tratamento de hipertensos diabéticos tem como objetivo o controle da pressão arterial (PA) e a redução das complicações macro e microvasculares.

Objetivos: O objetivo deste estudo foi comparar as alterações vasculares funcionais em pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2 após seis semanas de anlodipino ou losartana.

Métodos: Pacientes com diagnóstico prévio de hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2 foram randomizados e divididos em dois grupos, sendo avaliados na sexta semana de uso de losartana 100 mg/dia ou anlodipino 5 mg/dia, com aferição da PA, realização de monitorização ambulatorial da pressão arterial e testes para avaliação de parâmetros vasculares como tonometria de aplanção, velocidade de onda de pulso (VOP) e dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial.

Resultados: Foram incluídos 42 pacientes, 21 em cada grupo, com uma predominância do sexo feminino (71%) nos dois grupos. Os grupos anlodipino e losartana apresentaram média de idade semelhantes ($54,9 \pm 4,5$ e $54,0 \pm 6,9$ anos, respectivamente) e sem diferença estatística na média da PA ($145 \pm 14/84 \pm 8$ e $153 \pm 19/90 \pm 9$ mmHg). O *augmentation index* ($30 \pm 9\%$ vs. $36 \pm 8\%$, $p=0,025$), assim como a *augmentation pressure* (16 ± 6 mmHg vs. 20 ± 8 mmHg, $p=0,045$) foram menores no grupo anlodipino que no grupo losartana. Os valores obtidos para VOP e DMF foram semelhantes nos dois grupos.

Conclusões: Em hipertensos e diabéticos tipo 2, o uso de anlodipino demonstrou um padrão de reflexão da onda de pulso mais favorável neste grupo, mas o uso de losartana pode estar associado com ações vasculares independente do efeito pressórico.

INTRODUÇÃO

Notoriamente, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) são doenças frequentemente associadas¹. A HAS causa dano vascular por gerar disfunção endotelial e promover aterosclerose. O tratamento precoce da hipertensão é particularmente importante em pacientes diabéticos tanto para prevenção de doença cardiovascular (DCV) quanto para minimizar a progressão da doença renal e retinopatia diabética².

A rigidez arterial tem sido reconhecida como um marcador de risco cardiovascular³. Pacientes com DM2 e HAS possuem maior rigidez arterial quando comparados a hipertensos ou diabéticos isoladamente⁴. A presença de rigidez arterial aumentada se torna um importante e independente fator de risco relacionado à mortalidade precoce, e apresenta maior valor clínico prognóstico quando comparada a fatores de risco cardiovasculares já conhecidos como idade, sexo, tabagismo e dislipidemia⁵. O método padrão-ouro para avaliação da rigidez arterial é a medida da velocidade da onda de pulso (VOP)⁶. Um parâmetro utilizado para estimar a complacência arterial é a medida do “*augmentation index*” (Aix), obtida por tonometria de aplanção⁷.

A HAS em associação com a aterosclerose e a disfunção endotelial constituem fatores de risco que elevam consideravelmente a morbidade e a mortalidade cardiovascular⁸. A dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial é um dos métodos não invasivos utilizados para avaliação da função endotelial. Alguns estudos demonstraram melhora da função endotelial, avaliada pela DMF, em pacientes com hipertensão, coronariopatia e insuficiência cardíaca que utilizaram inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)^{9,10} e da mesma forma em pacientes diabéticos que fizeram uso de losartana¹¹. Os efeitos do anlodipino sobre a função endotelial foram avaliados em indivíduos com fatores de risco para doença arterial coronariana e, apesar da melhora dos parâmetros obtidos com a DMF, não houve diferença na comparação com o grupo placebo¹².

O objetivo deste estudo foi comparar as alterações vasculares funcionais em pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2 após seis semanas de uso de antagonista de canal de cálcio (anlodipino) ou bloqueador do receptor de angiotensina (losartana).

MÉTODOS

População do estudo

Pacientes com HAS e DM2, em acompanhamento ambulatorial no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, foram selecionados para o projeto. Foram incluídos indivíduos de ambos os gêneros com idade entre 40 a 70 anos, com diagnóstico prévio de hipertensão essencial e DM2 sem alterações no tratamento dietético e em uso de medicações orais nas últimas 4 semanas. Os principais critérios de exclusão foram sinais de hipertensão secundária, diabetes mellitus descompensado (glicemia de jejum $>300\text{mg/dL}$ ou hemoglobina glicada $> 7\%$), necessidade de insulinoterapia e doença renal crônica com taxa de filtração glomerular estimada $<30\text{ml/min}$. O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (número 20406/2012) do HUPE e todos os participantes leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Após uma avaliação clínica e laboratorial inicial, os pacientes foram randomizados em dois grupos para o tratamento com losartana 100 mg por dia ou anlodipino 5 mg por dia. Após seis semanas, um estudo transversal foi realizado com análise de dados clínicos, laboratoriais e de testes vasculares descritos a seguir.

Avaliação clínica

Para a medida da pressão arterial (PA) em consultório, os pacientes ficaram sentados por 30 minutos, sem uso de fumo nem cafeína. Foi utilizado um aparelho semi-automático modelo HEM-705CP, Omron Healthcare Inc. (Illinois, EUA), calibrado, com manguito ajustado pela circunferência do braço. Foram obtidas três medidas em cada um dos membros superiores, realizada a média destas medidas e utilizado o maior valor.

Para avaliação antropométrica foi utilizada balança de precisão (Filizola), com capacidade máxima de 180 kg, para aferição do peso corporal e da estatura através do estadiômetro. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo o peso (em kg) pela altura (em metros) ao quadrado. A circunferência abdominal foi aferida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca e a do quadril no ponto de maior circunferência sobre a região glútea. A relação cintura-quadril (RCQ) foi estabelecida dividindo-se os valores encontrados para as referidas circunferências.

Exames laboratoriais

Uma amostra de sangue venoso foi coletado após jejum de 10-12 horas para exames bioquímicos e dosagem da hemoglobina glicada (turbidimetria/BioSystems). A taxa de filtração glomerular (TGF) foi estimada pela fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD): $TFG_{MDRD} = 186 \times (\text{creatinina sérica})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203} \times (0,742 \text{ se mulher}) \times (1,212 \text{ se negro})^{13}$.

Os lipídeos séricos foram analisados pelo método colorimétrico/Bioclin. Quando o valor de triglicérideo foi menor do que 400 mg/dl, a fração LDL-colesterol foi calculada a partir da fórmula de Friedewald: $LDL\text{-colesterol} = [(\text{colesterol total} - HDL\text{-colesterol}) - (\text{triglicérideo}/5)]$. Para dosagem da proteína C-reativa (PCR), o método utilizado foi o de turbidimetria (BioSystems), sendo excluída a possibilidade do paciente ter apresentado ou estar em vigência de processos infecciosos ou inflamatórios agudos nas últimas semanas.

Para determinação da microalbuminúria foi utilizada a relação albumina-creatinina urinárias (RACU) obtidas em uma amostra de urina coletada no período da manhã. A creatinina urinária foi dosada pelo método colorimétrico e a albuminúria através de nefelometria.

Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

A Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) utilizou o aparelho SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc., Redmond, WA, EUA) programado para iniciar entre 8 e 9 horas da manhã, com duração mínima de 24 horas, e aferir a PA a cada 20 minutos no período da vigília (6 às 23h), e a cada 30 minutos no período noturno (23 às 6h). O exame foi considerado satisfatório quando houve, no mínimo, 70% das leituras pressóricas válidas, um mínimo de 16 medidas na vigília e 8 no sono, e nenhum período superior a 2 horas sem aferição da PA.

Testes vasculares

Determinação da Pressão Aórtica Central

Ondas de pulso da artéria radial foram obtidas através de um tonômetro (SPC-301 – Millar Instruments, Houston, Texas), calibrado de acordo com a pressão na artéria braquial. A análise da onda de pulso da artéria radial por tonometria de aplanção foi realizada para derivar pressões arteriais centrais e outros parâmetros hemodinâmicos utilizando o sistema SphygmoCor (Atcor, USA). As ondas de pressão aórtica foram submetidas a análises diversas para identificar o tempo entre o início e o

primeiro e segundo picos da onda de pulso arterial durante a sístole. A diferença de pressão entre o primeiro componente e a pressão máxima durante a sístole (aumento de pressão, AP) foi identificada como a onda de pressão refletida no período da sístole. O índice de incremento (“*augmentation index*”, Alx) foi definido como a relação do AP com a pressão de pulso (PP) central, sendo expresso em percentagem ($Alx = (AP/PP) \times 100$) e posteriormente ajustado para uma frequência cardíaca de 75 bpm ($Alx@75$).

Velocidade da Onda de Pulso

As ondas de pulso foram obtidas por via transcutânea pelo aparelho COMPLIOR SP (Artech Medical), por meio de transdutores colocados na topografia da artéria carótida direita e, ao mesmo tempo, das artérias radial direita (VOP periférica) e femoral direita (VOP central). Duas medidas foram realizadas na mesma consulta e, caso houvesse diferença superior a 10%, uma terceira medida seria realizada. A média das duas medidas representou a VOP do paciente considerada para análise. A medida foi corrigida pela pressão arterial média (PAM) através da fórmula: $VOP-N = (VOP/PAM) \times 100$.

Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial

Exame realizado com aparelho de ultrassonografia bidimensional com Doppler colorido e espectral (Vivid-3, General Electric, EUA) e transdutor linear com frequência de 10 MHz. O paciente foi colocado em decúbito dorsal com o membro superior direito ligeiramente abduzido. Depois de localizada a artéria braquial, o transdutor foi colocado na face antero-medial do membro superior direito, perpendicularmente ao eixo do braço, 5 a 10 cm acima da prega antecubital, na topografia da artéria braquial. O diâmetro basal da artéria braquial (DBAB) e o diâmetro pós-oclusão da artéria braquial (DPOAB) foram medidos manualmente entre as interfaces íntima-luz ao final da diástole. Após a medida do DBAB, o local de contato do transdutor na pele foi marcado, a fim de que a aferição do DPOAB ocorra no mesmo sítio. A oclusão foi mantida durante cinco minutos, através de manguito posicionado no braço, o qual imprimiu pressão 60 mmHg acima da pressão arterial sistólica. O DPOAB foi medido 30, 60 e 90 segundos após a liberação do fluxo. Os testes foram realizados sempre pelo mesmo avaliador, que não teve conhecimento dos valores observados no ato de realização dos testes. A DMF foi calculada como o percentual de aumento do diâmetro da artéria braquial pós-oclusão em relação aos seus valores basais, ou seja, $DMF (\%) = [(DPOAB - DBAB)/DBAB] \times 100$.

Análise Estatística

Para o cálculo do tamanho da amostra foi utilizado o módulo Sample Power do software SPSS® versão 18.0. Adotando como critério de significância (alfa) de 0,05, o tamanho amostral mínimo proposto foi de 16 pacientes para cada grupo. O poder de significância estatística foi de 80,7% e a precisão foi de mais ou menos 1,44 pontos com 95% de confiança.

As análises estatísticas foram realizadas pelo software SPSS® versão 18. Os resultados foram expressos em média \pm desvio-padrão ou em números absolutos e percentuais. As variáveis contínuas de cada grupo foram comparadas pelo teste “t de Student” não-pareado na análise intergrupos, com um intervalo de confiança de 95%, sendo o valor de $p < 0,05$ considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Inicialmente foram selecionados 120 pacientes hipertensos diabéticos que atingiram os critérios de inclusão. Entre os pacientes avaliados, 73 (61%) apresentavam critérios de exclusão, sendo retirados do estudo. Assim, 47 indivíduos foram incluídos e randomizados de acordo com uma tabela de randomização nos grupos losartana e anlodipino. Após cinco perdas de seguimento durante o período de realização de exames, 42 pacientes completaram o estudo, sendo 21 em cada grupo (Figura 1).

Os grupos foram avaliados e comparados de acordo com suas características clínicas, epidemiológicas, presença de fatores de risco cardiovasculares e medicações de uso prévio. A comparação entre os dois grupos mostrou não haver diferença significativamente estatística entre as diversas variáveis analisadas, revelando semelhança entre os dois grupos (Tabela 1).

Os valores iniciais de PA foram avaliados em cada grupo com determinação das pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD). No grupo losartana, as médias foram 147 ± 11 mmHg e 85 ± 9 mmHg, e no grupo anlodipino foram 147 ± 21 mmHg e 84 ± 8 mmHg, respectivamente.

A análise laboratorial está demonstrada na tabela 2, assim como a estimativa da taxa de filtração glomerular pelo MDRD e a relação albumina-creatinina urinárias. Os valores médios de microalbuminúria foram menores no grupo anlodipino do que no grupo losartana, entretanto sem valor estatístico. No grupo losartana, 33% dos pacientes apresentavam microalbuminúria com valor médio de 81,3 mg/g de creatinina, enquanto no grupo anlodipino, 24% dos pacientes apresentavam microalbuminúria com valor médio de 57,3 mg/g de creatinina.

Ao final de seis semanas, não foram observadas diferenças significativas entre os valores da PAS (153 ± 19 vs. 145 ± 14 mmHg, $p=0,127$) e PAD (90 ± 9 vs. 84 ± 8 mmHg, $p=0,063$), embora pouco

menores no grupo anlodipino. Os dados obtidos com a MAPA na sexta semana de uso de losartana ou anlodipino não revelaram diferenças entre os dois grupos, com resultados semelhantes na vigília e durante o sono (Tabela 3).

A determinação das velocidades de onda de pulso não revelou diferença com significado estatístico entre os grupos losartana e anlodipino. Por outro lado, na avaliação por tonometria de aplanção, a média do “*augmentation pressure*” foi significativamente mais elevada no grupo losartana quando comparada à do grupo anlodipino (20 ± 8 vs. 16 ± 6 mmHg, $p=0,045$). Da mesma forma, observou-se no grupo losartana um valor médio significativamente maior de “*augmentation index*” do que no grupo anlodipino (36 ± 8 vs. 30 ± 9 %, $p=0,025$; Tabela 4). Em relação à avaliação da função endotelial pela DMF, não houve diferença significativa entre os grupos, apesar dos maiores valores obtidos no grupo losartana ($8,4\pm 4,6$ vs. $7,5\pm 3,0$ %, $p=0,431$), como demonstrado na Figura 2.

DISCUSSÃO

O presente estudo se propôs à avaliação de marcadores de risco cardiovasculares, como rigidez arterial e disfunção endotelial, em um grupo de pacientes hipertensos e diabéticos do tipo 2 na sexta semana de uso de bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) ou antagonista de canais de cálcio (ACC), importantes drogas anti-hipertensivas atualmente utilizadas no tratamento destes pacientes. O diabetes mellitus aumenta o risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares em duas a três vezes em pacientes hipertensos, e a redução da PA diminui a taxa de eventos cardiovasculares e de deterioração renal nestes pacientes¹⁴. Entretanto, não está claro se todas as classes de drogas anti-hipertensivas possuem papel semelhante no tratamento e na modificação de marcadores de risco cardiovascular em pacientes hipertensos diabéticos.

A comparação entre os dois grupos, no início do estudo, demonstrou semelhança em suas características clínicas, epidemiológicas, presença de fatores de risco cardiovasculares e medicações de uso prévio. O tratamento anti-hipertensivo realizado previamente ao início do estudo também foi semelhante entre os dois grupos avaliados, eliminando este fator como confundidor na interpretação dos resultados.

Apesar de não se tratar do objetivo primário deste trabalho, foram avaliados parâmetros de metabolismo glicídico, lipídico, níveis séricos de potássio e microalbuminúria. No estudo de Otero e colaboradores¹⁵, foram relatados melhores valores de glicemia e hemoglobina glicada (HbA1c) em pacientes que fizeram uso de manidipina em comparação com enalapril. Já Derosa e colaboradores¹⁶ não acharam diferença para os valores glicêmicos entre pacientes que utilizaram telmisartana ou nifedipina, enquanto Nishida e colaboradores¹⁷ apresentaram melhores valores de HbA1c para o grupo

de pacientes que utilizou BRA em comparação com ACC. Em outro estudo sobre o tema, Giordano e colaboradores¹⁸ obtiveram resultados semelhantes para os valores de glicemia e HbA1c em pacientes que utilizaram captopril ou nifedipina. No presente estudo, os parâmetros de metabolismo glicídico demonstraram que os valores médios obtidos para glicemia foram maiores no grupo anlodipino, porém sem significado estatístico. A média encontrada para os valores da HbA1c foi semelhante entre os dois grupos. Não houve diferença em relação ao uso de hipoglicemiantes nos dois grupos. Diante destes achados, pouco se pode afirmar sobre a influência dos BRA ou ACC sobre o controle glicêmico.

Na avaliação dos valores médios encontrados para o potássio sérico, também não houve diferença entre os grupos losartana e anlodipino, neste estudo, diferentemente do que Nishida e colaboradores¹⁷ demonstraram, havendo maiores valores nos pacientes que utilizaram BRA ao invés de ACC. Os parâmetros relacionados ao metabolismo lipídico, no presente estudo, mostraram valores semelhantes de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicerídeos entre os dois grupos. No estudo de Derosa e colaboradores¹⁶, foram encontrados valores menores de colesterol total e LDL-colesterol em pacientes que utilizaram telmisartana em comparação com nifedipina, assim como Nishida e colaboradores¹⁷, em pacientes que utilizaram BRA em comparação com ACC, sugerindo desta forma, que a utilização de BRA pode ter melhores benefícios sobre o metabolismo lipídico em relação aos ACC.

A presença de microalbuminúria foi determinada pelo cálculo da RACU. Os valores médios encontrados foram menores no grupo anlodipino do que no grupo losartana, entretanto sem valor estatístico. O perfil da população estudada revelou um baixo risco para nefropatia. Por apresentar um desenho transversal, o presente estudo não se propôs a avaliar os efeitos de cada droga em relação à microalbuminúria. Por outro lado, Yasuda e colaboradores¹⁹, em um estudo prospectivo, compararam pacientes em uso de losartana ou anlodipino e determinaram menores valores de microalbuminúria no grupo em uso de losartana. Outro trabalho importante, o estudo IDNT²⁰, avaliou pacientes portadores de HAS e nefropatia secundária ao DM2. Como desfecho primário, observou um menor risco de deterioração da função renal em pacientes que utilizaram ibesartana em comparação com anlodipino ou placebo, entretanto não demonstrou diferença no risco de morte relacionada a qualquer causa ou até mesmo naqueles que apresentaram piora da função renal. O estudo RENAAL²¹ avaliou os efeitos da losartana sobre os desfechos renais e cardiovasculares em pacientes com DM2 e nefropatia em comparação ao placebo. Para os que receberam losartana houve redução da progressão da doença renal, porém sem haver redução na mortalidade relacionada à nefropatia, assim como a mortalidade relacionada a causas cardiovasculares. De outra forma, Yilmaz e colaboradores²² compararam a utilização de valsartana, anlodipino ou a combinação das duas drogas em pacientes hipertensos e diabéticos do tipo 2. Os resultados revelaram redução da microalbuminúria nos três grupos de

pacientes. Estes achados podem sugerir que apesar de não possuírem as propriedades que os BRA possuem sobre a hemodinâmica renal, os ACC podem também possuir papel benéfico na redução da microalbuminúria em pacientes hipertensos e diabéticos, e isto pode ser explicado pela sua eficácia anti-hipertensiva.

Os níveis pressóricos obtidos com a aferição da PA casual, na sexta semana de uso de losartana ou anlodipino, revelaram médias menores no grupo anlodipino do que no grupo losartana, entretanto sem valor estatístico. Na literatura, um grande estudo, o *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE trial)²³ comparou pacientes hipertensos em uso de valsartana ou anlodipino e demonstrou um maior controle da PA no grupo de pacientes que utilizaram anlodipino. Dois anos depois, Zanchetti e colaboradores²⁴ fizeram uma nova análise do VALUE trial, de acordo com subgrupos e também demonstraram superioridade no controle pressórico do grupo que usou anlodipino em relação ao grupo que utilizou valsartana, sendo esta redução ainda maior no subgrupo de mulheres. Phillips e colaboradores²⁵ também compararam pacientes hipertensos em uso de anlodipino ou losartana, encontrando reduções pressóricas em ambos os grupos, porém com uma maior redução no grupo que utilizou anlodipino.

Em pacientes hipertensos e diabéticos, população avaliada no presente estudo, alguns trabalhos compararam o uso de ACC com o uso de BRA ou IECA. Derosa e colaboradores¹⁶ compararam a utilização de telmisartana ou anlodipino e revelaram semelhança entre as duas drogas na redução da PA sem diferença entre os grupos. Yasuda e colaboradores¹⁹ estudaram os efeitos da losartana ou anlodipino sobre a PA de pacientes hipertensos e diabéticos, e demonstraram que ambas as drogas foram capazes de reduzir a PA, não havendo diferença entre as duas classes de anti-hipertensivos. Da mesma forma, Miyashita e colaboradores²⁶ avaliaram os efeitos da olmesartana em comparação ao anlodipino e obtiveram resultados semelhantes entre as duas drogas no que diz respeito aos efeitos sobre a PA.

Os valores obtidos com a realização da MAPA, no presente estudo, revelaram médias pressóricas semelhantes nos dois grupos. Resultados semelhantes foram obtidos por Yasuda e colaboradores¹⁹ ao compararem os efeitos da losartana com anlodipino, mostrando médias pressóricas equivalentes com as duas drogas. Ishimitsu e colaboradores²⁷ também estudaram os efeitos da losartana em comparação ao anlodipino, entretanto com pacientes hipertensos não diabéticos. As duas drogas foram capazes de reduzir a PA ao longo das 24 horas, porém os efeitos do anlodipino foram superiores aos da losartana. Otero e colaboradores¹⁵, ao utilizarem a MAPA para avaliação dos níveis pressóricos em hipertensos e diabéticos em uso de manidipina ou enalapril, também não demonstraram diferenças entre as duas classes de fármacos.

A HAS está relacionada à patogênese da rigidez arterial e também é uma manifestação de complacência arterial reduzida²⁸. Diminuições nas médias pressóricas e, por conseguinte, nas médias das pressões de distensão sobre os vasos sanguíneos são o maior efeito benéfico comum a todas as classes de anti-hipertensivos²⁸. Neste contexto, evidências crescentes exaltam os efeitos benéficos dos ACC e das drogas que interferem no sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) para o manejo dos parâmetros hemodinâmicos centrais²⁸. Boutouyrie e colaboradores²⁹ demonstraram superioridade dos IECA e BRA em diminuir a VOP e o Alx, após a realização de uma metanálise que comparou estas drogas com ACC, diuréticos e betabloqueadores. Kim e colaboradores³⁰ avaliaram 98 pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2, após doze semanas do uso de valsartana e obtiveram redução nos valores da pressão de pulso aórtica (PP-AO), do Alx e da VOP. Da mesma forma, Asmar e colaboradores³¹ demonstraram reduções da VOP e Alx, ao compararem os efeitos da telmisartana em relação ao placebo em um grupo de 28 pacientes hipertensos e diabéticos do tipo 2.

Kita e colaboradores³² observaram 29 pacientes hipertensos ao longo de um ano em uso de benidipina e evidenciaram diminuição na VOP aferida nestes pacientes. Alguns trabalhos compararam as drogas que atuam no SRAA com os ACC, assim como no presente estudo. Rajzer e colaboradores³³ avaliaram 180 pacientes hipertensos randomizados em três grupos de acordo com o fármaco utilizado: quinapril (20 mg/dia), anlodipino (10 mg/dia) e losartana (100 mg/dia). As três drogas foram capazes de reduzir a PA, entretanto apenas o grupo que utilizou quinapril apresentou reduções significativas na VOP ao final do estudo. Por outro lado, Ichihara e colaboradores³⁴ compararam os efeitos do anlodipino em relação à valsartana sobre a VOP. O trabalho acompanhou 100 pacientes hipertensos pelo período de um ano e evidenciou reduções semelhantes da VOP nos dois grupos comparados.

No atual estudo, a tonometria de aplanção revelou menores médias de pressões aórticas centrais sistólica e diastólica, de Alx, AP e de PP-AO no grupo anlodipino do que no grupo losartana. Estes achados sugerem um padrão de reflexão da onda de pulso mais favorável no grupo anlodipino. Vale ressaltar que o grupo losartana apresentou maiores médias pressóricas, aferidas através da PA casual na sexta semana, fato que pode ter sido responsável pelas maiores médias observadas na obtenção dos parâmetros hemodinâmicos centrais, uma vez que estes sofrem influência direta da PA. Contudo, isto não invalida os resultados encontrados, pois os valores obtidos com a MAPA não mostraram diferenças entre as pressões finais nos dois grupos, o que reforçaria os achados hemodinâmicos centrais. No que diz respeito à VOP, os resultados encontrados foram semelhantes nos dois grupos, e não permitiram conclusões referentes à rigidez arterial.

O método utilizado para avaliação da disfunção endotelial no presente estudo foi a DMF. Alguns estudos já foram publicados com o objetivo de avaliar o efeito dos anti-hipertensivos sobre a DMF. Cheetham e colaboradores¹¹ compararam a eficácia da losartana, na dose de 50 mg/dia, durante

quatro semanas com placebo em 12 pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2. Os resultados revelaram importante aumento da DMF no grupo que utilizou losartana. Clarkson e colaboradores¹² por sua vez, avaliaram a eficácia do anlodipino (5 mg/dia) em relação ao placebo em 91 pacientes hipertensos. Em ambos os grupos houve aumento significativo da DMF, porém na comparação entre os grupos não houve diferenças estatisticamente relevantes que pudessem mostrar a superioridade de uma intervenção em relação à outra. Em outro estudo, Anderson e colaboradores³⁵ avaliaram três classes de fármacos e seus efeitos sobre a DMF. O estudo envolveu 80 pacientes que foram randomizados em quatro grupos para utilização de enalapril 10 mg/dia, quinapril 20 mg/dia, losartana 50 mg/dia ou anlodipino 5 mg/dia. Após oito semanas, apenas o quinapril foi associado a aumentos significativos da DMF. Yilmaz e colaboradores²² compararam a utilização de anlodipino 10 mg/dia, valsartana 160 mg/dia ou a combinação das duas drogas e avaliaram seus efeitos sobre a DMF. Ao final do estudo, todos os regimes de tratamento efetivamente aumentaram a DMF, com um maior aumento sendo observado no grupo que utilizou a combinação dos dois fármacos. No presente estudo, a média do percentual de aumento da DMF foi maior no grupo losartana em comparação ao grupo anlodipino. Apesar da relevância clínica, não atingiu significância estatística, impedindo maiores conclusões na avaliação deste método.

CONCLUSÕES

Em conclusão, nos pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2, sem evidências de nefropatia avançada, o tratamento com anlodipino em dose média comparado com losartana em dose máxima esteve associado a níveis semelhantes de PA nas 24 horas. A avaliação das alterações vasculares funcionais revelou um padrão de reflexão da onda de pulso mais favorável no grupo anlodipino quando comparado ao grupo losartana. Os demais parâmetros vasculares funcionais avaliados foram semelhantes nos dois grupos, apesar dos menores níveis pressóricos casuais obtidos com anlodipino, o que pode indicar a existência de propriedades vasculares associadas com o uso da losartana independentes do seu efeito anti-hipertensivo. Estes resultados podem sugerir que, nesta população, para obtenção de melhores níveis pressóricos associados à modificação de parâmetros vasculares funcionais, seja necessária a combinação das duas drogas anti-hipertensivas estudadas. Entretanto, estudos prospectivos randomizados são necessários para confirmar esta hipótese.

LEGENDA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos pacientes; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; HPP – história patológica pregressa; DM2 – diabetes mellitus tipo 2; IRC – insuficiência renal crônica; LOS – losartana; ANL – anlodipino.

Figura 2. Distribuição dos valores da dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial nos grupos anlodipino (ANL) e losartana (LOS); Valor de $p = 0,431$.

TABELAS

Tabela 1. Características gerais de cada grupo estudado e comparação entre as variáveis analisadas

Variáveis	Grupo Losartana (n=21)	Grupo Anlodipino (n=21)	P
Idade, anos	54,0 ± 6,9	54,9 ± 4,5	0,619
Sexo feminino, n (%)	15 (71,4)	15 (71,4)	1,000
Negros, n (%)	4 (19,0)	3 (14,3)	0,679
IMC, kg/m ²	30,4 ± 3,5	29,8 ± 4,0	0,636
Tabagismo, n (%)	5 (23,8)	6 (28,6)	0,939
Dislipidemia, n (%)	13 (61,9)	12 (57,1)	0,753
Uso de estatina, n (%)	8 (38,1)	6 (28,6)	0,513
Uso de AAS, n (%)	7 (33,3)	7 (33,3)	1,000
Uso de metformina, n (%)	18 (85,7)	18 (85,7)	1,000
Uso de sulfoniluréia, n (%)	5 (23,8)	6 (28,6)	0,726

Dados expressos em média e desvio padrão ou em proporções quando indicado. IMC - índice de massa corporal; AAS - ácido acetilsalicílico.

Tabela 2. Características laboratoriais da população estudada

Variáveis	Grupo Losartana (n=21)	Grupo Anlodipino (n=21)	P
Creatinina, mg/dL	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,577
Potássio, mEq/L	4,3 ± 0,4	4,3 ± 0,5	0,684
Glicemia, mg/dL	111,7 ± 43,0	122,0 ± 47,8	0,467
HbA1c, % Hb total	6,2 ± 0,5	6,4 ± 0,5	0,270
Colesterol total, mg/dL	196,4 ± 35,6	191,9 ± 30,0	0,662
HDL-Colesterol, mg/dL	55,1 ± 19,5	55,0 ± 12,1	0,985
LDL-Colesterol, mg/dL	115,9 ± 40,1	111,6 ± 27,1	0,585
Triglicerídeos, mg/dL	127,3 ± 48,0	127,0 ± 56,4	0,984
PCR, mg/dL	0,3 ± 0,3	0,5 ± 0,5	0,393
TFG _{MDRD} , ml/min/1,73m ²	91,9 ± 21,4	100,0 ± 34,6	0,368
RACU, mg/g de creatinina	34,6 ± 40,1	24,8 ± 25,9	0,352

Dados expressos em média e desvio-padrão. HbA1c - hemoglobina glicada; Hb - hemoglobina; HDL - high density lipoprotein; LDL - low density lipoprotein; PCR - proteína C reativa; TFG - taxa de filtração glomerular; MDRD - Modification of Diet in Renal Disease; RACU - relação albumina-creatinina urinárias.

Tabela 3. Dados obtidos com a monitorização ambulatória da pressão arterial

Variáveis	Grupo Losartana (n=21)	Grupo Anlodipino (n=21)	P
PAS 24h, mmHg	136 ± 14	137 ± 14	0,947
PAD 24h, mmHg	81 ± 11	82 ± 9	0,892
PAM 24h, mmHg	100 ± 12	101 ± 10	0,888
PAS dia, mmHg	139 ± 15	139 ± 14	0,888
PAD dia, mmHg	84 ± 12	85 ± 10	0,787
PAM dia, mmHg	103 ± 12	104 ± 10	0,836
PAS noite, mmHg	132 ± 15	131 ± 16	0,846
PAD noite, mmHg	75 ± 12	75 ± 9	0,942
PAM noite, mmHg	95 ± 13	94 ± 10	0,893

Valores expressos em média e desvio-padrão. PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; PAM - pressão arterial média.

Tabela 4. Valores obtidos para velocidade de onda de pulso e tonometria de aplanção

Variáveis	Grupo Losartana (n=21)	Grupo Anlodipino (n=21)	P
VOP-CR, m/s	9,9 ± 1,1	9,5 ± 1,4	0,347
VOP-CF, m/s	10,4 ± 2,2	10,6 ± 2,7	0,880
VOP-CF-N, m/s	9,5 ± 1,8	9,8 ± 2,5	0,595
PAS-AO, mmHg	144 ± 19	136 ± 12	0,108
PAD-AO, mmHg	90 ± 10	84 ± 10	0,100
AP, mmHg	20 ± 8	16 ± 6	0,045
Alx, %	36 ± 8	30 ± 9	0,025
PP-AO, mmHg	53 ± 16	49 ± 11	0,386
Alx@75, %	32 ± 7	28 ± 7	0,050

Os valores estão expressos em média e desvio-padrão. VOP-CR - velocidade de onda de pulso carotídeo-radial; VOP-CF - velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral; VOP-CF-N - velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral normalizada. PAS-AO - pressão arterial sistólica aórtica; PAD-AO - pressão arterial diastólica aórtica; AP - augmentation pressure; Alx - augmentation index; PP-AO - pressão de pulso aórtica; Alx@75 - augmentation index corrigido para frequência cardíaca de 75 bpm.

FIGURAS

Figura 1:

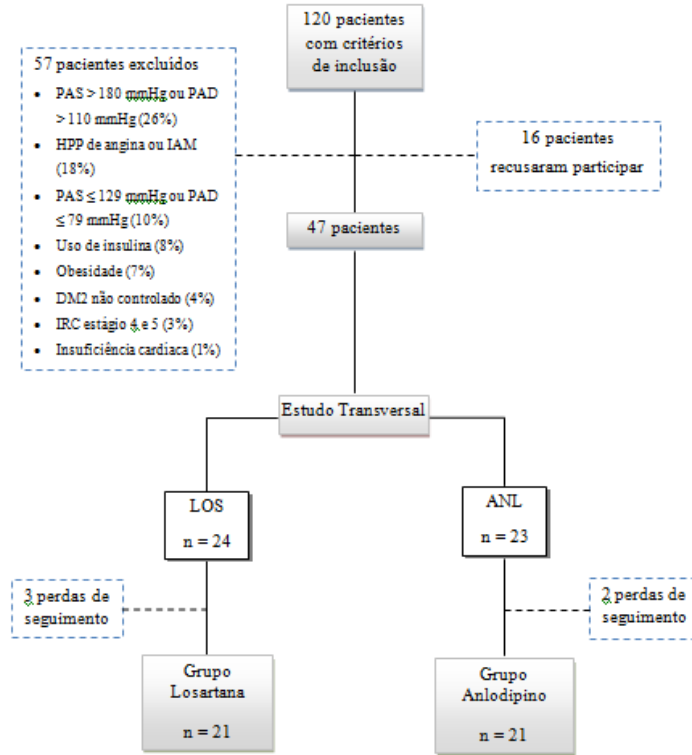
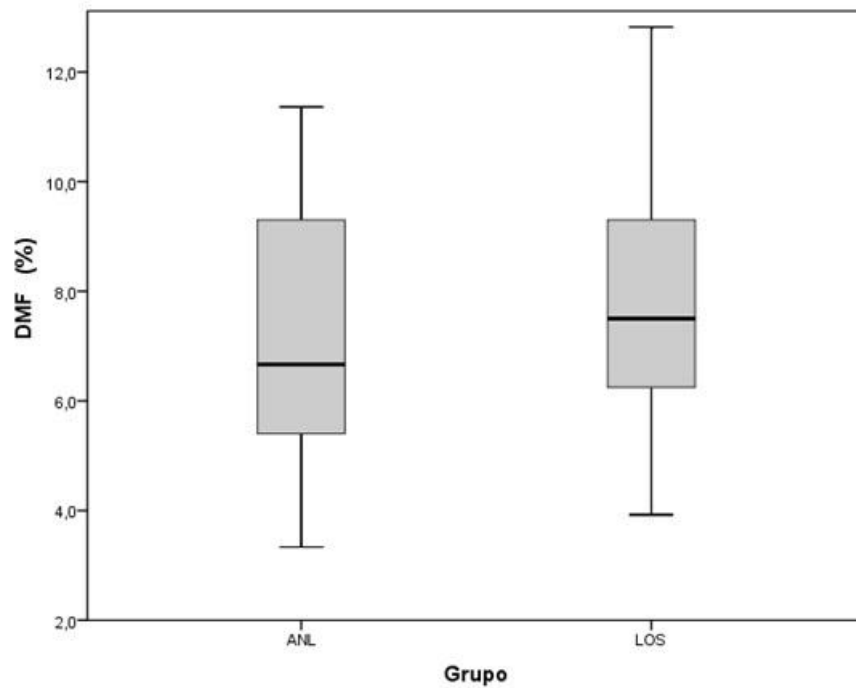


Figura 2:



REFERÊNCIAS

1. Williams B. The Hypertension in Diabetes Study (HDS): a catalyst for change. *Diabet Med.* 2008 Aug;25 Suppl 2:13-9.
2. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet.* 1999 Feb 20;353(9153):617-22.
3. Adji A, O'Rourke MF, Namasivayam M. Arterial stiffness, its assessment, prognostic value, and implications for treatment. *Am J Hypertens.* Jan;24(1):5-17.
4. Tedesco MA, Natale F, Di Salvo G, Caputo S, Capasso M, Calabro R. Effects of coexisting hypertension and type II diabetes mellitus on arterial stiffness. *J Hum Hypertens.* 2004 Jul;18(7):469-73.
5. Willeum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation.* 2006 Feb 7;113(5):664-70.
6. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* Mar 30;55(13):1318-27.
7. Izzo JL J, editor. *Hypertension Primer.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
8. Contreras F, Rivera M, Vasquez J, De la Parte MA, Velasco M. Endothelial dysfunction in arterial hypertension. *J Hum Hypertens.* 2000 Apr;14 Suppl 1:S20-5.
9. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation.* 1996 Aug 1;94(3):258-65.
10. Nakamura M, Funakoshi T, Arakawa N, Yoshida H, Makita S, Hiramori K. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelium-dependent peripheral vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Nov 1;24(5):1321-7.
11. Cheetham C, O'Driscoll G, Stanton K, Taylor R, Green D. Losartan, an angiotensin type I receptor antagonist, improves conduit vessel endothelial function in Type II diabetes. *Clin Sci (Lond).* 2001 Jan;100(1):13-7.
12. Clarkson P, Mullen MJ, Donald AE, Powe AJ, Thomson H, Thome SA, et al. The effect of amlodipine on endothelial function in young adults with a strong family history of premature coronary artery disease: a randomised double blind study. *Atherosclerosis.* 2001 Jan;154(1):171-7.
13. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461-70.
14. Grossman E, Messerli FH. Are calcium antagonists beneficial in diabetic patients with hypertension? *Am J Med.* 2004 Jan 1;116(1):44-9.
15. Otero ML, Claros NM. Manidipine versus enalapril monotherapy in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a multicenter, randomised, double-blind, 24-week study. *Clin Ther.* 2005 Feb;27(2):166-73.
16. Derosa G, Cicero AF, Bertone G, Piccinni MN, Fogari E, Ciccarelli L, et al. Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomised, double-blind study. *Clin Ther.* 2004 Aug;26(8):1228-36.
17. Nishida Y, Takahashi Y, Nakayama T, Asai S. Comparative effect of angiotensin II type I receptor blockers and calcium channel blockers on laboratory parameters in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 11:53.
18. Giordano M, Matsuda M, Sanders L, Canessa ML, DeFronzo RA. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca²⁺ channel antagonists, and alpha-adrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension. *Diabetes.* 1995 Jun;44(6):665-71.

19. Yasuda G, Ando D, Hirawa N, Umemura S, Tochikubo O. Effects of losartan and amlodipine on urinary albumin excretion and ambulatory blood pressure in hypertensive type 2 diabetic patients with overt nephropathy. *Diabetes Care*. 2005 Aug;28(8):1862-8.
20. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):851-60.
21. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):861-9.
22. Yilmaz MI, Carrero JJ, Martin-Ventura JL, Sonmez A, Saglam M, Celik T, et al. Combined therapy with renin-angiotensin system and calcium channel blockers in type 2 diabetic hypertensive patients with proteinuria: effects on soluble TWEAK, PTX3, and flow-mediated dilation. *Clin J Am Soc Nephrol*. Jul;5(7):1174-81.
23. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004 Jun 19;363(9426):2022-31.
24. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, McInnes GT, Hua T, Weber M, et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens*. 2006 Nov;24(11):2163-8.
25. Phillips RA, Kloner RA, Grimm RH, Jr., Weinberger M. The effects of amlodipine compared to losartan in patients with mild to moderately severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003 Jan-Feb;5(1):17-23.
26. Miyashita Y, Saiki A, Endo K, Ban N, Yamaguchi T, Kawana H, et al. Effects of olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, and amlodipine, a calcium channel blocker, on Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in type 2 diabetic patients with hypertension. *J Atheroscler Thromb*. 2009 Oct;16(5):621-6.
27. Ishimitsu T, Minami J, Yoshii M, Suzuki T, Inada H, Ohta S, et al. Comparison of the effects of amlodipine and losartan on 24-hour ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2002 Jan-Feb;24(1-2):41-50.
28. Milan A, Tosello F, Fabbri A, Vairo A, Leone D, Chiarlo M, et al. Arterial stiffness: from physiology to clinical implications. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2011 Mar 1;18(1):1-12.
29. Boutouyrie P, Lacolley P, Briet M, Regnault V, Stanton A, Laurent S, et al. Pharmacological modulation of arterial stiffness. *Drugs*. 2011 Sep 10;71(13):1689-701.
30. Kim JH, Oh SJ, Lee JM, Hong EG, Yu JM, Han KA, et al. The effect of an Angiotensin receptor blocker on arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus patients with hypertension. *Diabetes Metab J*. 2011 Jun;35(3):236-42.
31. Asmar R, Gosse P, Topouchian J, N'Tela G, Dudley A, Shepherd GL. Effects of telmisartan on arterial stiffness in Type 2 diabetes patients with essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2002 Sep;3(3):176-80.
32. Kita T, Suzuki Y, Eto T, Kitamura K. Long-term anti-hypertensive therapy with benidipine improves arterial stiffness over blood pressure lowering. *Hypertens Res*. 2005 Dec;28(12):959-64.
33. Rajzer M, Klocek M, Kawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Am J Hypertens*. 2003 Jun;16(6):439-44.
34. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2006 Oct;20(10):787-94.
35. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jan;35(1):60-6.

ANEXO – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

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