

Estudo Vascular Funcional em Hipertensos com Diabetes Tipo 2 em uso de Losartana ou Anlodipina

Functional Vascular Study in Hypertensive Subjects with Type 2 Diabetes Using Losartan or Amlodipine

Cesar Romaro Pozzobon, Ronaldo A. O. C. Gismondi, Ricardo Bedirian, Marcia Cristina Ladeira, Mario Fritsch Neves, Wille Oigman

Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

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

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

Métodos: Pacientes com diagnóstico prévio de hipertensão arterial e diabetes melito tipo 2 foram randomizados e divididos em dois grupos, sendo avaliados na sexta semana de uso de losartana 100 mg/dia ou anlodipina 5 mg/dia, com medida da PA, realização de monitoração 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 predominância do sexo feminino (71%) nos dois grupos. Os grupos anlodipina e losartana apresentaram média de idade semelhante ($54,9 \pm 4,5$ 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* ($30 \pm 9\% \times 36 \pm 8\%$, $p = 0,025$), assim como a *augmentation pressure* (16 ± 6 mmHg $\times 20 \pm 8$ mmHg, $p = 0,045$) foram menores no grupo anlodipina 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 anlodipina demonstrou um padrão de reflexão da onda de pulso mais favorável nesse grupo, mas o uso de losartana pode estar associado com ações vasculares independentes do efeito pressórico. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(1):51-59)

Palavras-chave: Hipertensão / complicações; Diabetes Melito tipo 2 / complicações; Aterosclerose; Endotélio / fisiopatologia; Losartana / uso terapêutico; Anlodipina / uso terapêutico.

Abstract

Background: Antihypertensive drugs are used to control blood pressure (BP) and reduce macro- and microvascular complications in hypertensive patients with diabetes.

Objectives: The present study aimed to compare the functional vascular changes in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus after 6 weeks of treatment with amlodipine or losartan.

Methods: Patients with a previous diagnosis of hypertension and type 2 diabetes mellitus were randomly divided into 2 groups and evaluated after 6 weeks of treatment with amlodipine (5 mg/day) or losartan (100 mg/day). Patient evaluation included BP measurement, ambulatory BP monitoring, and assessment of vascular parameters using applanation tonometry, pulse wave velocity (PWV), and flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery.

Results: A total of 42 patients were evaluated (21 in each group), with a predominance of women (71%) in both groups. The mean age of the patients in both groups was similar (amlodipine group: 54.9 ± 4.5 years; losartan group: 54.0 ± 6.9 years), with no significant difference in the mean BP [amlodipine group: 145 ± 14 mmHg (systolic) and 84 ± 8 mmHg (diastolic); losartan group: 153 ± 19 mmHg (systolic) and 90 ± 9 mmHg (diastolic)]. The *augmentation index* ($30\% \pm 9\%$ and $36\% \pm 8\%$, $p = 0.025$) and *augmentation pressure* (16 ± 6 mmHg and 20 ± 8 mmHg, $p = 0.045$) were lower in the amlodipine group when compared with the losartan group. PWV and FMD were similar in both groups.

Conclusions: Hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus treated with amlodipine exhibited an improved pattern of pulse wave reflection in comparison with those treated with losartan. However, the use of losartan may be associated with independent vascular reactivity to the pressor effect. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(1):51-59)

Keywords: Hypertension / complications; Diabetes Mellitus, Type 2 / complications; Atherosclerosis; Endothelium / physiopathology; Losartan / therapeutic, use; Amlodipine / therapeutic, use.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Cesar Romaro Pozzobon •

Rua Oman, 61 apt.º 102, Barra da Tijuca. CEP 22620-190, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: crpozzobon@hotmail.com; crpozzobon@me.com

Artigo recebido em 18/09/13; revisado em 13/01/14; aceito em 14/03/14.

DOI: 10.5935/abc.20140089

Introdução

Notoriamente, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes melito 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 a 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 rigidez arterial aumentada se torna um fator de risco importante e independente 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* (Alx), obtida por tonometria de aplanção⁷.

A HAS, em associação com a aterosclerose e a disfunção endotelial, constitui um fator de risco que eleva 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 da anlodipina 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 (anlodipina) ou bloqueador do receptor de angiotensina (losartana).

Métodos

Amostra 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 sexos com idade entre 40 e 70 anos, com diagnóstico prévio de hipertensão essencial e DM2, sem alterações no tratamento dietético e em uso de medicações orais nas últimas quatro semanas. Os principais critérios de exclusão foram sinais de hipertensão secundária, diabetes melito descompensado (glicemia de jejum > 300 mg/dL ou hemoglobina glicada > 7%), necessidade de insulino-terapia e doença renal crônica com taxa de filtração glomerular estimada < 30 ml/min. O estudo foi

aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (nº 20406/2012) do HUPE e todos os participantes leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Após avaliação clínica e laboratorial inicial, os pacientes foram randomizados em dois grupos para o tratamento com losartana 100 mg por dia ou anlodipina 5 mg por dia. Após seis semanas, um estudo transversal foi realizado com análise de dados clínicos e 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 semiautomático, modelo HEM-705CP, Omron Healthcare Inc. (Illinois, Estados Unidos), calibrado, com manguito ajustado pela circunferência do braço. Foram obtidas três medidas em cada um dos membros superiores e calculadas suas respectivas médias. A média de maior valor foi utilizada para análise dos dados.

Para avaliação antropométrica, foi utilizada balança de precisão (Filizola), com capacidade máxima de 180 kg, para medida do peso corporal e da estatura por meio do estadiômetro. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo o peso (em quilos) pela altura (em metros) ao quadrado. A circunferência abdominal foi determinada 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 coletada após jejum de 10-12 h 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): $TGF_{MDRD} = 186 \times (\text{creatinina sérica})^{-1,154} (\text{idade})^{-0,203} \times (0,742 \text{ se mulher}) \times (1,212 \text{ se negro})^{13}$.

Os lipídeos séricos foram analisados pelo método colorimétrico/Bioclin. Quando o valor de triglicérideo foi < 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 de o 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 urinária (RACU) obtida em amostra de urina coletada no período da manhã. A creatinina urinária foi dosada pelo método colorimétrico, e a albuminúria, por meio de nefelometria.

Monitoração ambulatorial da pressão arterial

A monitoração ambulatorial da pressão arterial (MAPA) utilizou o aparelho SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc., Redmond, WA, Estados Unidos) programado para iniciar entre 8-9 h da manhã, com duração mínima de 24 h, e medir a PA

a cada 20 minutos no período da vigília (entre 6 e 23 h), e a cada 30 minutos no período noturno (entre 23 e 6 h). O exame foi considerado satisfatório quando houve, no mínimo, 70% das leituras pressóricas válidas, um mínimo de 16 medidas na vigília e oito no sono, e nenhum período superior a duas horas sem medida da PA.

Testes vasculares

Determinação da pressão aórtica central

Ondas de pulso da artéria radial foram obtidas por meio de um tonômetro (SPC-301 – Millar Instruments, Houston, Texas, Estados Unidos), 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, Estados Unidos)¹⁴. As ondas de pressão aórtica foram submetidas a análises diversas para identificar o tempo entre o início e o primeiro e o 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 porcentagem ($Alx = [AP/PP] \times 100$) 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)¹⁵. 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) por meio 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, Estados Unidos) 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 anteromedial do membro superior direito, perpendicularmente ao eixo do braço, 5-10 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 medida do DPOAB ocorresse no mesmo sítio. A oclusão foi mantida durante cinco minutos, por meio de manguito posicionado no braço, o qual imprimiu pressão de 60 mmHg

acima da pressão arterial sistólica. O DPOAB foi medido aos 30, 60 e 90 segundos após a liberação do fluxo¹⁶. Os testes foram realizados sempre pelo mesmo avaliador, que não teve conhecimento dos valores observados no ato de sua realização. 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) 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 ponto, com 95% de confiança, utilizando a análise das alterações da DMF da artéria braquial como objetivo primário, tendo como base resultados de outros estudos clínicos^{11,12}.

As análises estatísticas foram realizadas pelo software SPSS® versão 18.0. 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 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 anlodipina. 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. Todos os pacientes eram sedentários. A comparação entre os dois grupos mostrou não haver, estatisticamente, diferença significativa 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; no grupo anlodipina, foram 147 ± 21 mmHg e 84 ± 8 mmHg, respectivamente.

A análise laboratorial é demonstrada na Tabela 2, assim como a estimativa da taxa de filtração glomerular pelo MDRD e a relação albumina-creatinina urinária. Os valores médios de microalbuminúria foram menores no grupo anlodipina 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 anlodipina 24% dos pacientes apresentavam microalbuminúria com valor médio de 57,3 mg/g de creatinina.

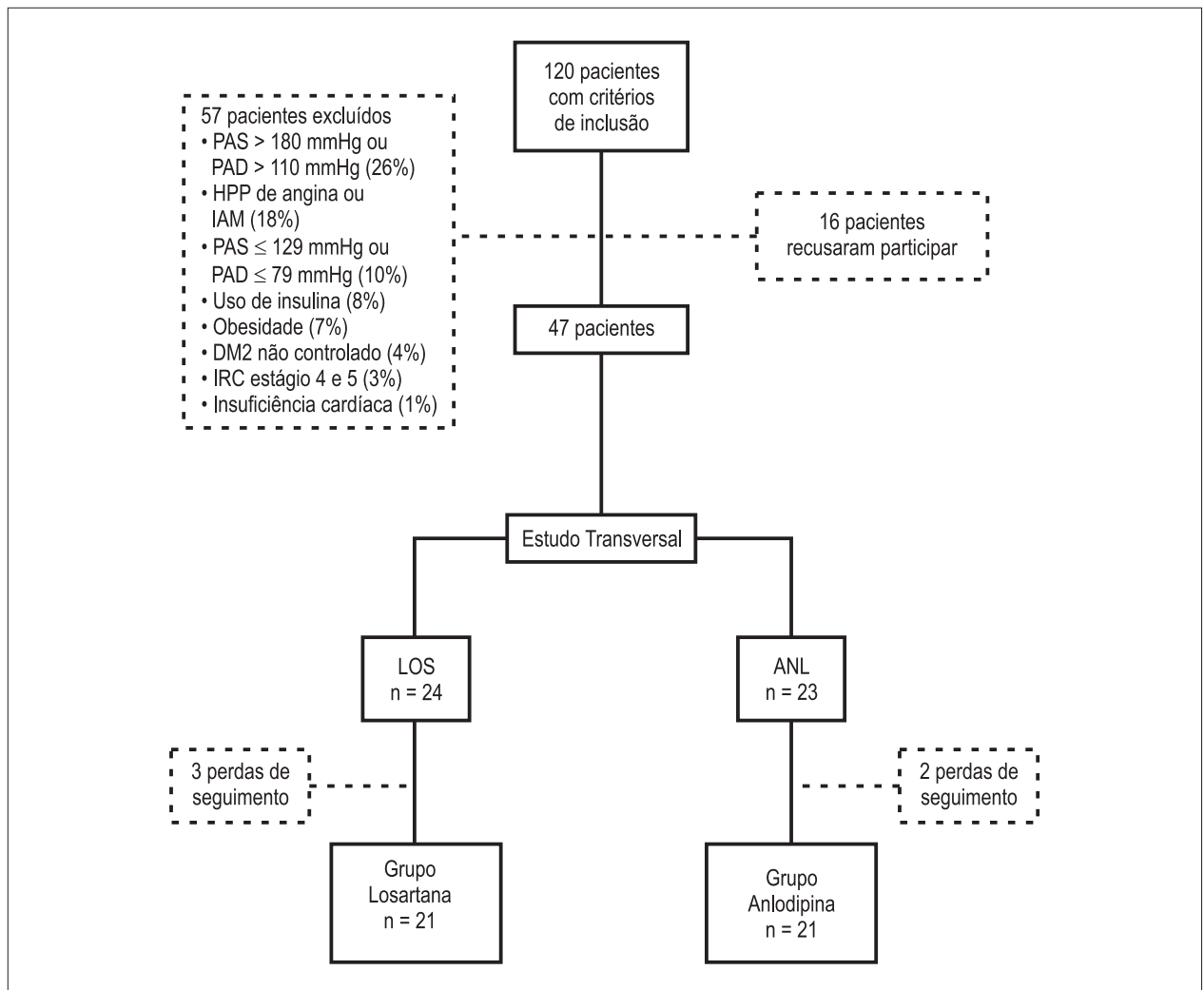


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos pacientes. ANL: anlodipina; DM2: diabetes melito tipo 2; HPP: história patológica pregressa; IRC: insuficiência renal crônica; LOS: losartana; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

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

Variáveis	Grupo losartana (n = 21)	Grupo anlodipina (n = 21)	Valor 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 sulfonilureia, n (%)	5 (23,8)	6 (28,6)	0,726

Dados expressos em média e desvio-padrão ou em proporções quando indicado. AAS: ácido acetilsalicílico; IMC: índice de massa corporal. Valor p calculado por teste t de Student para variáveis contínuas e teste do qui-quadrado para variáveis categóricas.

Tabela 2 – Características laboratoriais da população estudada

Variáveis	Grupo losartana (n = 21)	Grupo anlodipina (n = 21)	Valor 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. Hb: hemoglobina; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; PCR: proteína C reativa; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; RACU: relação albumina-creatinina urinária; TFG: taxa de filtração glomerular. Valor p calculado por teste t de Student.

Ao final de seis semanas, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os valores da PAS ($153 \pm 19 \times 145 \pm 14$ mmHg, $p = 0,127$) e PAD ($90 \pm 9 \times 84 \pm 8$ mmHg, $p = 0,063$), embora pouco menores no grupo anlodipina. Os dados obtidos com a MAPA na sexta semana de uso de losartana ou anlodipina 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 anlodipina. Por outro lado, na avaliação por tonometria de aplanção, a média da *augmentation pressure* foi significativamente mais elevada no grupo losartana quando comparada ao grupo anlodipina ($20 \pm 8 \times 16 \pm 6$ mmHg, $p = 0,045$). Da mesma forma, observou-se no grupo losartana um valor médio significativamente maior de *augmentation index* do que no grupo anlodipina ($36 \pm 8 \times 30 \pm 9$ %, $p = 0,025$; 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 ($8,4 \pm 4,6 \times 7,5 \pm 3,0$ %, $p = 0,431$), como demonstrado na Figura 2.

Discussão

Este foi um estudo transversal que se propôs avaliar os 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 desses pacientes. O diabetes melito aumenta em duas a três vezes o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes hipertensos, e a redução da PA diminui a taxa de eventos cardiovasculares e de deterioração renal nesses pacientes¹⁷. 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 esse fator como confundidor na interpretação dos resultados.

Apesar de não ser o objetivo primário deste trabalho, foram avaliados parâmetros de metabolismo glicídico, lipídico, níveis séricos de potássio e microalbuminúria. No estudo de Otero e cols.¹⁸, foram relatados melhores valores de glicemia e hemoglobina glicada (HbA1c) em pacientes que fizeram uso de manidipina em comparação com enalapril. Já Derosa e cols.¹⁹ não acharam diferença para os valores glicêmicos entre pacientes que utilizaram telmisartana ou nifedipina, enquanto Nishida e cols.²⁰ apresentaram melhores valores de HbA1c para o grupo de pacientes que utilizaram BRA em comparação com ACC. Em outro estudo sobre o tema, Giordano e cols.²¹ 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 anlodipina, 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 desses 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 anlodipina, neste estudo, diferentemente do que demonstraram Nishida e cols.²⁰, havendo valores maiores nos pacientes que utilizaram BRA em vez de ACC. Os parâmetros relacionados ao

Tabela 3 – Dados obtidos com a monitoração ambulatorial da pressão arterial

Variáveis	Grupo losartana (n = 21)	Grupo anlodipina (n = 21)	Valor p
PAS 24 h, mmHg	136 ± 14	137 ± 14	0,947
PAD 24 h, mmHg	81 ± 11	82 ± 9	0,892
PAM 24 h, 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. PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; PAM: pressão arterial média. Valor p calculado por teste t de Student.

Tabela 4 – Valores obtidos para velocidade de onda de pulso e tonometria de aplanação

Variáveis	Grupo losartana (n = 21)	Grupo anlodipina (n = 21)	Valor 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. Alx: augmentation index; AP: augmentation pressure; Alx@75: augmentation index corrigido para frequência cardíaca de 75 bpm; PAD-AO: pressão arterial diastólica aórtica; PAS-AO: pressão arterial sistólica aórtica; PP-AO: pressão de pulso aórtica; VOP-CF: velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral; VOP-CF-N: velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral normalizada; VOP-CR: velocidade de onda de pulso carotídeo-radial. Valor p calculado por teste t de Student.

metabolismo lipídico, no presente estudo, mostraram valores semelhantes de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides entre os dois grupos. No estudo de Derosa e cols.¹⁹, foram encontrados valores menores de colesterol total e LDL-colesterol em pacientes que utilizaram telmisartana em comparação com nifedipina, assim como no estudo de Nishida e cols.²⁰, em pacientes que utilizaram BRA em comparação com ACC, sugerindo dessa 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 anlodipina do que no grupo losartana, entretanto sem valor estatístico. O perfil da população estudada revelou baixo risco para nefropatia. Por apresentar um desenho transversal, o presente estudo não se propôs avaliar os efeitos de cada droga em relação às variáveis analisadas, incluindo a microalbuminúria. Por outro lado, Yasuda e cols.²², em um estudo prospectivo, compararam

pacientes em uso de losartana ou anlodipina e determinaram menores valores de microalbuminúria no grupo em uso de losartana. Outro trabalho importante, o estudo IDNT²³, avaliou pacientes com HAS e nefropatia secundária ao DM2. Como desfecho primário, observou menor risco de deterioração da função renal em pacientes que utilizaram irbesartana em comparação com anlodipina 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 RENAAL²⁴ 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 cols.²⁵ compararam a utilização de valsartana, anlodipina ou a combinação das duas drogas em pacientes hipertensos e diabéticos do tipo 2. Os resultados

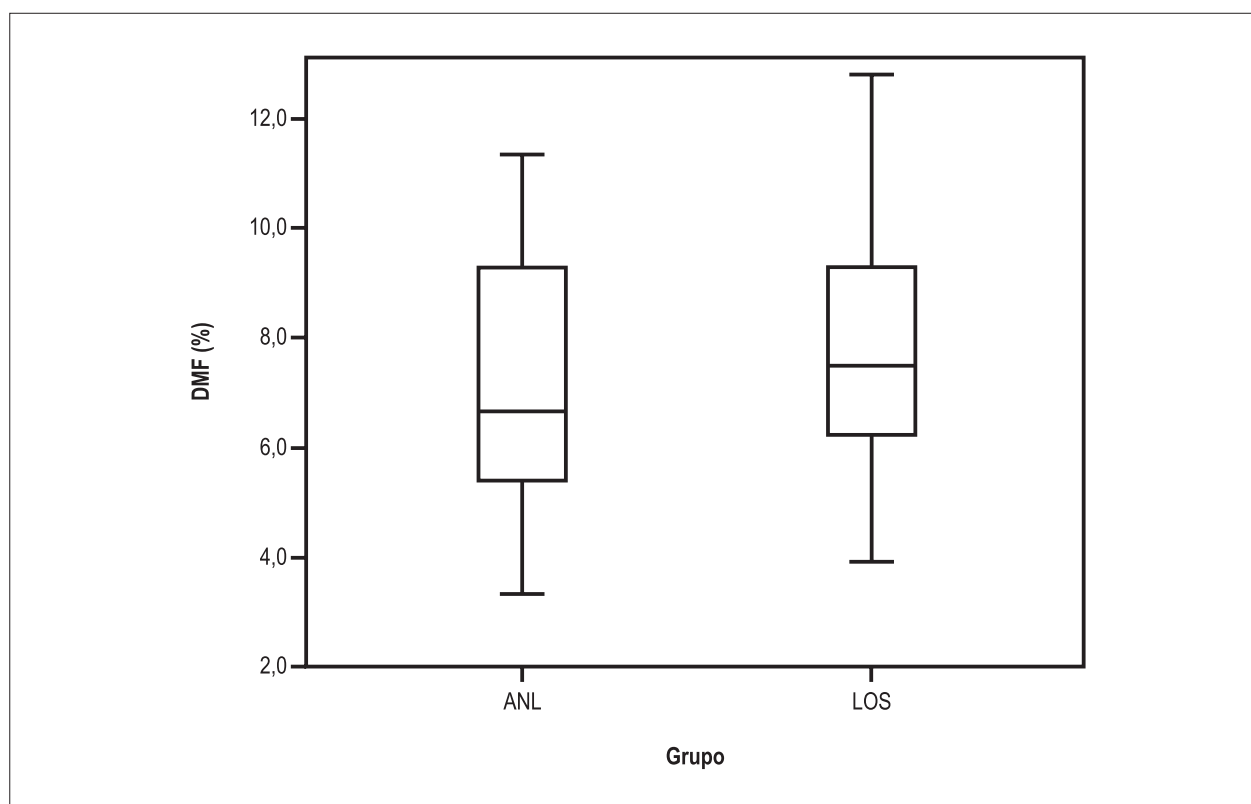


Figura 2 – Distribuição dos valores da dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial nos grupos anlodipina (ANL) e losartana (LOS). Valor de $p = 0,431$ (teste *t* de Student).

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

Os níveis pressóricos obtidos com a medida da PA casual, na sexta semana de uso de losartana ou anlodipina, revelaram médias menores no grupo anlodipina do que no grupo losartana, entretanto sem valor estatístico. Na literatura, um grande estudo, o *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE trial)*²⁶ comparou pacientes hipertensos em uso de valsartana ou anlodipina e demonstrou maior controle da PA no grupo de pacientes que utilizaram anlodipina. Dois anos depois, Zanchetti e cols.²⁷ fizeram nova análise do *Value trial*, de acordo com subgrupos, e também demonstraram superioridade no controle pressórico do grupo que usou anlodipina em relação ao grupo que utilizou valsartana, sendo essa redução ainda maior no subgrupo de mulheres. Phillips e cols.²⁸ também compararam pacientes hipertensos em uso de anlodipina ou losartana, encontrando reduções pressóricas em ambos os grupos, porém com maior redução no grupo que utilizou anlodipina.

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 cols.¹⁹ compararam

a utilização de telmisartana ou anlodipina e revelaram semelhança entre as duas drogas na redução da PA sem diferença entre os grupos. Yasuda e cols.²² estudaram os efeitos da losartana ou anlodipina 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 cols.²⁹ avaliaram os efeitos da olmesartana em comparação à anlodipina 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 cols.²² ao compararem os efeitos da losartana com a anlodipina, mostrando médias pressóricas equivalentes com as duas drogas. Ishimitsu e cols.³⁰ também estudaram os efeitos da losartana em comparação à anlodipina, entretanto com pacientes hipertensos não diabéticos. As duas drogas foram capazes de reduzir a PA ao longo das 24 h, porém os efeitos da anlodipina foram superiores aos da losartana. Otero e cols.¹⁸, 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 reduzida³¹. 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-hipertensivos³¹. Nesse 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 centrais³¹. Boutouyrie e cols.³² demonstraram superioridade dos IECA e BRA em diminuir a VOP e o Alx, após a realização de uma metanálise que comparou essas drogas com ACC, diuréticos e betabloqueadores. Kim e cols.³³ avaliaram 98 pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2, após 12 semanas do uso de valsartana, e obtiveram redução nos valores da pressão aórtica de pulso (PP-AO), do Alx e da VOP. Da mesma forma, Asmar e cols.³⁴ 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 cols.³⁵ observaram 29 pacientes hipertensos ao longo de um ano em uso de benidipina e evidenciaram diminuição na VOP encontrada nesses pacientes. Alguns trabalhos compararam as drogas que atuam no SRAA com os ACC, assim como no presente estudo. Rajzer e cols.³⁶ avaliaram 180 pacientes hipertensos randomizados em três grupos de acordo com o fármaco utilizado: quinapril (20 mg/dia), anlodipina (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 cols.³⁷ compararam os efeitos da anlodipina 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 anlodipina do que no grupo losartana. Esses achados sugerem um padrão de reflexão da onda de pulso mais favorável no grupo anlodipina. Os valores obtidos com a MAPA não mostraram diferenças entre as pressões finais nos dois grupos, o que reforçaria esses achados hemodinâmicos centrais. A média de 24 h da PA representa melhor o controle pressórico nos indivíduos hipertensos. A menor pressão arterial casual observada no grupo anlodipina parece refletir um efeito agudo mais acentuado do antagonista de canal de cálcio em relação ao bloqueador do receptor da angiotensina. No que diz respeito à VOP, os resultados encontrados foram semelhantes nos dois grupos e não permitiram observar diferenças 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 cols.¹¹ 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 cols.¹², por sua vez, avaliaram a eficácia da anlodipina (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 cols.³⁸ 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 anlodipina 5 mg/dia. Após oito semanas, apenas o quinapril foi associado a aumentos significativos da DMF. Yilmaz e cols.²⁵ compararam a utilização de anlodipina 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 o 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 anlodipina. Apesar da relevância clínica, não atingiu significância estatística, impedindo maiores conclusões na avaliação desse método.

Conclusões

Nos pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2, sem evidências de nefropatia avançada, o tratamento com anlodipina em dose média comparado com losartana em dose máxima esteve associado a níveis semelhantes de PA nas 24 h. A avaliação das alterações vasculares funcionais revelou um padrão de reflexão da onda de pulso mais favorável no grupo anlodipina quando comparado ao grupo losartana. Os menores níveis pressóricos casuais obtidos com anlodipina, mesmo sem significância estatística, podem ter valor clinicamente relevante sobre esse resultado. Por outro lado, os demais parâmetros vasculares funcionais avaliados foram semelhantes nos dois grupos, o que pode indicar a existência de propriedades vasculares associadas com o uso da losartana, independentemente do seu efeito anti-hipertensivo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Pozzobon CR, Neves MF, Oigman W; Obtenção de dados: Pozzobon CR, Gismondi RAOC, Bedirian R, Ladeira MC, Neves MF; Análise estatística: Pozzobon CR, Neves MF; Redação do manuscrito: Pozzobon CR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pozzobon CR, Gismondi RAOC, Bedirian R, Neves MF, Oigman W.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Cesar Romaro Pozzobon pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Referências

- Williams B. The Hypertension in Diabetes Study (HDS): a catalyst for change. *Diabet Med.* 2008;25 Suppl 2:13-9.
- 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;353(9153):617-22.
- Adji A, O'Rourke MF, Namasivayam M. Arterial stiffness, its assessment, prognostic value, and implications for treatment. *Am J Hypertens.* 2011;24(1):5-17.
- 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;18(7):469-73.
- Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation.* 2006;113(5):664-70.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318-27.
- Izzo JL Jr. (ed.). *Hypertension primer.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- Contreras F, Rivera M, Vasquez J, De la Parte MA, Velasco M. Endothelial dysfunction in arterial hypertension. *J Hum Hypertens.* 2000;14 Suppl 1:S20-5.
- 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;94(3):258-65.
- 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;24(5):1321-7.
- 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;100(1):13-7.
- 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;154(1):171-7.
- 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;130(6):461-70.
- Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension.* 2001;38(4):932-7.
- Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension.* 1995;26(3):485-90.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257-65.
- Grossman E, Messerli FH. Are calcium antagonists beneficial in diabetic patients with hypertension? *Am J Med.* 2004;116(1):44-9.
- Otero ML, Claros NM. Manidipine versus enalapril monotherapy in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a multicenter, randomized, double-blind, 24-week study. *Clin Ther.* 2005;27(2):166-73.
- 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, randomized, double-blind study. *Clin Ther.* 2004;26(8):1228-36.
- 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;11:53.
- 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;44(6):665-71.
- 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;28(8):1862-8.
- 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;345(12):851-60.
- 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;345(12):861-9.
- 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.* 2010;5(7):1174-81.
- 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;363(9426):2022-31.
- 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;24(11):2163-8.
- Phillips RA, Kloner RA, Grimm Jr RH, Weinberger M. The effects of amlodipine compared to losartan in patients with mild to moderately severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2003;5(1):17-23.
- 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;16(5):621-6.
- 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;24(1-2):41-50.
- Milan A, Tosello F, Fabbri A, Vairo A, Leone D, Chiarlo M, et al. Arterial stiffness: from physiology to clinical implications. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2011;18(1):1-12.
- Boutouyrie P, Lacombe P, Briet M, Regnault V, Stanton A, Laurent S, et al. Pharmacological modulation of arterial stiffness. *Drugs.* 2011;71(13):1689-701.
- 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;35(3):236-42.
- Asmar R, Gosse P, Topouchian J, N'Tela C, Dudley A, Shepherd GL. Effects of telmisartan on arterial stiffness in Type 2 diabetes patients with essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2002;3(3):176-80.
- 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;28(12):959-64.
- Rajzer M, Kloczek M, Kawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Am J Hypertens.* 2003;16(6):439-44.
- 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;20(10):787-94.
- 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;35(1):60-6.