

USO DOS IECAS NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

THE USE OF ACE INHIBITORS FOR TREATMENT OF HYPERTENSION

Eduardo Barbosa^{1,2,3}, Weimar Sebba Barroso⁴

RESUMO

A hipertensão arterial ainda é um problema de saúde pública mundial, sendo causa direta ou indireta de cerca de 7,5 milhões de mortes anualmente. Um em cada quatro adultos em todo o mundo pode ser classificado como hipertenso e é esperado um crescimento contínuo até 2025. A hipertensão arterial é o principal fator de risco cardiovascular, e o objetivo primordial de seu tratamento é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares. Os inibidores da ECA, tanto em monoterapia quanto em associação, são agentes anti-hipertensivos já estabelecidos na prática clínica, com inúmeras evidências dos seus benefícios no contexto do controle pressórico efetivo e da redução da morbimortalidade cardiovascular.

Descritores: Hipertensão Arterial; Tratamento; Anti-Hipertensivos.

ABSTRACT

Arterial hypertension is still a worldwide public health problem, being a direct or indirect cause of about 7.5 million deaths annually. One in four adults worldwide can be classified as hypertensive and is expected a continuous growth until 2025. Hypertension is the major cardiovascular risk factor and its effective control reduces cardiovascular morbidity and mortality. ACE inhibitors, alone and in combination, are antihypertensive agents already established in clinical practice, with numerous evidences of their benefits in the context of effective blood pressure control and reduction of cardiovascular morbidity-mortality.

Keywords: Hypertension; Therapeutics; Antihypertensive Agents.

INTRODUÇÃO

Apesar dos recentes avanços terapêuticos, as doenças cardiovasculares ainda são responsáveis por um em cada três óbitos anualmente registrados no Brasil. Esse número, bastante elevado, representa o dobro dos óbitos atribuídos a todos os tipos de neoplasias e quase o triplo daqueles causados por causas externas.¹ A hipertensão arterial é o mais comum e o mais importante fator de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares, afetando mais de 42 milhões de brasileiros e cerca de 2 bilhões de indivíduos em todo o mundo.^{2,3} Cerca de 80% dos óbitos relacionados à hipertensão arterial ocorrem em países em desenvolvimento, como o Brasil, sendo que mais da metade das vítimas encontram-se em fase produtiva de suas vidas, tendo, em sua maioria, entre 45 e 69 anos. A hipertensão arterial é responsável por 54% de todos os casos de acidente vascular cerebral e 47% dos casos de infarto agudo do miocárdio, representando também a principal causa de doença renal crônica.³ Assim, apesar de todos os avanços terapêuticos obtidos nas últimas décadas, a hipertensão arterial ainda contribui fortemente para a incidência e prevalência das graves consequências cardiovasculares no Brasil e no mundo.

PREVALÊNCIA

De acordo com o Ministério da Saúde, cerca de 30 milhões de brasileiros informaram ser hipertensos e há, provavelmente, outros 20 milhões sem diagnóstico.⁴ Segundo o levantamento Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), a hipertensão arterial atinge 22,7% da população adulta brasileira. Nesse inquérito, ficou claro também que a frequência da hipertensão arterial avança com o passar dos anos. Se entre 18 e 24 anos, apenas 5,4% da população relatou ter o diagnóstico de hipertensão, aos 55 anos a proporção é dez vezes maior, atingindo mais da metade da população estudada, com uma taxa de 50,5%. A partir dos 65 anos, a mesma condição é observada em 59,7% dos brasileiros. A pesquisa também apontou que o nível de escolaridade tem forte influência no diagnóstico da hipertensão arterial. Enquanto 34,4% das mulheres com até oito anos de escolaridade afirmaram ter diagnóstico médico de hipertensão arterial, o percentual é menor entre mulheres com nível superior de educação, 14,2%.⁴ Pesquisas realizadas em várias capitais brasileiras, apontam, contudo, para uma real prevalência de hipertensão entre 22,3% a 43,9%, com uma média de 32,5%,

1. Sociedade Latino Americana Hipertensão (LASH)

2. Capítulo Brasil do Colégio Panamericano de Endotélio, Peru.

3. Liga de Combate à Hipertensão de Porto Alegre, Brasil.

4. Liga de Hipertensão Arterial – Universidade Federal de Goiás, Brasil.

Correspondência: weimarsb@cardiol.br; sebbabarroso@gmail.com

sendo 35,8% em homens e 30% em mulheres.² A maior prevalência de hipertensão entre mulheres encontrada na pesquisa telefônica ocorreu por provável viés da metodologia, uma vez que mulheres têm, em geral, maior atenção e maior conscientização com suas condições de saúde. A capital com menor proporção de pessoas que informam o diagnóstico de hipertensão arterial, segundo o Vigitel, é Palmas, TO (12,9%), enquanto a maior frequência foi encontrada no Rio de Janeiro, RJ (29,8%), onde é maior a proporção de idosos.⁴ Dessa forma, pode-se observar que a hipertensão arterial é altamente prevalente em todo o território brasileiro. É necessário um melhor manejo terapêutico para que os indivíduos hipertensos atinjam as metas pressóricas estabelecidas e recomendadas pelas Diretrizes e, assim, reduzam o seu risco cardiovascular, cerebrovascular e renal. Mesmo com avanços terapêuticos recentes a hipertensão arterial (HA) ainda representa o principal fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovasculares. Um indivíduo hipertenso, sem tratamento efetivo e que tenha os valores pressóricos constantemente fora das metas recomendadas, tem a expectativa de vida reduzida em até 16,5 anos. O melhor controle da hipertensão, envolvendo diagnóstico, orientação terapêutica e adesão ao tratamento, tem comprovado impacto positivo na expectativa e na qualidade de vida dos pacientes hipertensos.

O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

O sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) é descrito como um eixo endócrino no qual cada componente de uma cascata é produzido por diferentes órgãos, com a finalidade de manter a estabilidade hemodinâmica. Já foram identificados dois diferentes tipos: o SRAA circulante e o local. No SRAA circulante, o angiotensinogênio é produzido pelo fígado e requer estimulação hormonal de glicocorticoides (secretados pelo córtex adrenal) e estrógeno (secretado pelas gônadas). A renina é liberada pelos rins, enquanto que a enzima conversora de angiotensina (ECA) é encontrada no endotélio vascular em vários órgãos. Uma vez ativada a cascata, surgem a angiotensina I (AI) e a angiotensina II (AII), que circulam pelo sangue e se ligam em receptores específicos AT1 e AT2, regulando funções em órgãos-alvos. A função do sistema é responder a uma instabilidade hemodinâmica e evitar a redução na perfusão tecidual sistêmica. Atua de modo a reverter a hipotensão arterial por meio da indução de vasoconstrição arteriolar periférica e aumento da volemia, ao induzir a retenção renal de sódio (por meio da aldosterona) e água (por meio da liberação de hormônio antidiurético ou ADH). Nos vasos sanguíneos: a angiotensina determina a contração das artérias, como aorta, coronárias, femoral e carotídeas, por meio do aumento celular de AMP cíclico e da ativação da fosfolipase. A nível do miocárdio, a angiotensina promove um maior consumo miocárdico de oxigênio, que pode causar hipóxia miocárdica traduzida em angina *pectoris*, além de também estimular localmente a geração de endotelina e de noradrenalina, conhecidas como outros dois potentes vasoconstritores, que podem provocar a ruptura na placa de ateroma, a ativação da agregação plaquetária e o desenvolvimento de trombose. Nos rins a angiotensina causa vasoconstrição renal e aumento da pressão de filtração glomerular, retraindo sódio e água, aumentando a volemia. O somatório dos efeitos hemodinâmicos sobre a membrana basal glomerular resulta em efeito proteinúrico.^{5,6}

ATUAÇÃO DOS INIBIDORES DA ECA NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial é um poderoso fator de risco de contribuição para todas as principais doenças cardiovasculares, incluindo doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica, doença renal e insuficiência cardíaca. Outros fatores de risco que tendem a acompanhar a hipertensão arterial incluem intolerância à glicose, diabetes *mellitus*, obesidade e hipertrofia ventricular esquerda. A pressão arterial é regulada pelo SRAA, sendo que, quando há uma queda na pressão arterial registrada pela mácula densa há estimulação das células justas glomerulares para secretarem a renina, uma enzima renal de atuação sistêmica. Por sua vez, a renina cliva o angiotensinogênio, liberando angiotensina I, que é convertida em angiotensina II por ação da ECA. A angiotensina II é um autacoide que provoca contração das paredes musculares das pequenas artérias (arteríolas), aumentando a pressão arterial. A angiotensina II também desencadeia a liberação do hormônio aldosterona pelas glândulas adrenais, provocando a retenção de sal (sódio) e a excreção de potássio. O sódio promove a retenção de água e, dessa forma, provoca a expansão da volemia e o aumento da pressão arterial. Os inibidores da ECA realizam bloqueio reversível da enzima conversora de angiotensina, reduzindo a formação de angiotensina II, um potente peptídeo vasoconstritor e estimulante da secreção adrenal de aldosterona. A inibição da ECA promove, diretamente, um efeito hipotensor causado pela inibição dos efeitos vasoconstritores e estimulantes da secreção de aldosterona e, indiretamente, previnem doença isquêmica cardíaca, doença aterosclerótica, hipertrofia ventricular e nefropatia diabética. A nefropatia diabética se associa à alta mortalidade cardiovascular, porém ainda não são totalmente conhecidos os motivos pelos quais apenas uma parte da população diabética desenvolve esta complicação, embora existam evidências de uma predisposição genética. Evidências epidemiológicas indicam que a presença de uma microalbuminúria prediz maior morbidade e mortalidade cardiovascular independente de outros fatores de risco. A microalbuminúria mostra-se como um forte fator preditivo dos principais eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular) e mortalidade por todas as causas, tanto em pacientes diabéticos como em pacientes não diabéticos. O mecanismo da microalbuminúria consiste no aumento da produção de angiotensina II no rim e redução na produção de nefrina, resultando em aumento da permeabilidade renal pois ocasiona um aumento do tamanho dos poros na membrana glomerular. O aumento da pressão intraglomerular causa uma hiperfiltração, que, em presença de uma elevada permeabilidade da membrana glomerular, favorece o aumento na excreção de albumina/proteína. Além de aumentar a permeabilidade da membrana glomerular e de suas ações hemodinâmicas, o que favorece a hipertensão intraglomerular, a angiotensina II também exerce efeitos nos rins, que contribuem para aumentar a produção da matriz extracelular. Os efeitos nefroprotetores dos inibidores da ECA consistem de uma diminuição da produção renal de angiotensina II no rim associada à uma maior produção de nefrina, a qual resulta em diminuição da permeabilidade renal, ocasionando uma diminuição no tamanho dos poros da membrana glomerular, causando uma filtração normal,

favorecendo a diminuição da excreção de albumina/proteína na urina e, assim, uma queda na pressão intraglomerular. A capacidade de reduzir a pressão arterial, a pressão intraglomerular e a permeabilidade da membrana glomerular são fatores determinantes na progressão da lesão renal e explica o efeito nefroprotetor dos inibidores da ECA.

No tratamento da nefropatia diabética, o uso dos inibidores da ECA, associado ao controle rígido da pressão arterial, é de suma importância não só para promover proteção renal, como também para promover proteção cardiovascular. Acredita-se que, sem uma intervenção específica, 20–40% dos pacientes com diabetes tipo II com microalbuminúria progridem para a fase proteinúrica e, finalmente, para os estágios finais da doença renal.

Logo, a identificação e normalização da excreção urinária de albumina devem ser sempre consideradas no tratamento de pacientes com diabetes tipo II.⁷⁻⁹

BENEFÍCIO CLÍNICO DOS INIBIDORES DA ECA: REDUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL E DA MORBIMORTALIDADE CARDIOVASCULAR

Os inibidores da ECA atuam favoravelmente no perfil lipídico, sendo sugerido, inclusive, um efeito antiaterogênico. Nas placas ateroscleróticas, há altos níveis de ECA, e, além disso, os monócitos/macrófagos presentes nas lesões vasculares apresentam elevada atividade da ECA. Estudos recentes têm demonstrado que a angiotensina II atua como potente agente pró-inflamatório capaz de induzir a adesão de monócitos e neutrófilos às células endoteliais e promover reação inflamatória na parede vascular pela ativação de múltiplos tipos celulares. Portanto, os inibidores da ECA representam uma classe de fármacos diferenciada, que possibilita um aumento da qualidade e da expectativa de vida dos pacientes hipertensos. Geralmente os inibidores da ECA são muito bem tolerados na prática clínica, mas vale à pena referenciar o risco de alguns pacientes apresentarem tosse (induzida pelo aumento da bradicinina), diminuição do apetite, alterações hematológicas leves e, raramente, rash cutâneo. Sob o ponto de vista prático, os inibidores da ECA e, particularmente, o perindopril, o benazepril e o ramipril, por suas ações farmacológicas mais prolongadas, são boas opções para o tratamento da hipertensão arterial, visto que somam potência anti-hipertensiva com elevados níveis de proteção cardiovascular. Apesar das elevadas taxas de miscigenação existentes no Brasil, cabe ressaltar que os inibidores da ECA podem ser algo menos eficazes em pacientes negros devido ao polimorfismo genético da ECA e do angiotensinogênio plasmático, e também a uma maior prevalência de níveis plasmáticos reduzidos de renina na população negra hipertensa. Os inibidores da ECA constituem a classe terapêutica de primeira escolha nos pacientes portadores de hipertensão arterial associada à hiperinsulinemia, diabetes *mellitus* (graças aos efeitos benéficos na prevenção da glomeruloesclerose progressiva, e porque não alteram o metabolismo de carboidratos), hipertrofia ventricular esquerda e doença arterial coronariana, incluindo a fase de pós-infarto agudo do miocárdio. Os inibidores da ECA não devem ser usados em mulheres grávidas, sendo contraindicados devido ao risco de hipotensão fetal e insuficiência renal, algumas vezes associadas à má-formação fetal. Os inibidores da ECA são também contraindicados em pacientes hipertensos com estenose da artéria renal bilateral ou com rim único pois,

nesses casos, podem determinar grave insuficiência renal por abolir o efeito vasoconstritor da artéria eferente, essencial para a função renal fisiológica.¹⁰⁻¹²

Os inibidores da ECA são, sem dúvida, uma das classes mais utilizadas no tratamento da hipertensão arterial em todo o mundo, seja em monoterapia, em combinação livre ou em combinação fixa. Muito relevante diferenciar que o uso dos inibidores da ECA resulta em menor produção de angiotensina II e menor degradação da bradicinina, enquanto os bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRAs) não impedem a produção de angiotensina II, mas atuam no bloqueio de seu receptor AT1. Vale destacar que dentro das classes dos inibidores da ECA há várias moléculas que não são iguais entre si. O perindopril é um inibidor da ECA de última geração e que já foi testado em diversos ensaios clínicos de grande porte, demonstrando potência no controle da pressão arterial, benefícios na proteção cardiovascular e na redução de mortalidade. Estudos com o perindopril, em monoterapia ou em combinação com o diurético indapamida ou com o antagonista dos canais de cálcio anlodipino, demonstraram reduções expressivas da pressão arterial sistólica e diastólica. Além da redução da pressão arterial, os inibidores da ECA também têm demonstrado impacto positivo sobre a redução da mortalidade cardiovascular e total. Uma meta-análise publicada em 2012, avaliou o impacto dos bloqueadores do SRAA (inibidores da ECA e bloqueadores do receptor da angiotensina II) sobre a redução da mortalidade total. Tal metanálise incluiu 20 estudos clínicos que tinham a mortalidade total como desfecho pré-especificado e concluiu que o bloqueio do SRAA em si se associava à uma redução significativa de 5% no risco de mortalidade total.

Analisando em separado apenas os estudos que utilizaram inibidores da ECA, a redução do risco relativo de mortalidade total ampliava-se para 10%, enquanto que os estudos com bloqueadores do receptor da angiotensina II não mostraram redução significativa do risco de mortalidade total. Observando-se os estudos com inibidores da ECA, aqueles que mais contribuíram para o resultado positivo na redução da mortalidade total com os inibidores da ECA foram os estudos ASCOT, HYVET e ADVANCE, todos que utilizaram o inibidor da ECA perindopril como base de tratamento.¹³⁻¹⁸ O estudo ASCOT foi realizado em pacientes hipertensos de alto risco cardiovascular, comparando o impacto do uso de amlodipina associada a perindopril *versus* atenolol associado a um diurético tiazídico. O grupo que utilizou a combinação de amlodipina + perindopril apresentou reduções significativas do risco relativo: redução de 11% para mortalidade total ($p=0,02$); redução de 24% para mortalidade cardiovascular ($p<0,01$) e redução de 13% para infarto agudo do miocárdio ($p<0,01$). Também no estudo ACCOMPLISH¹⁹, que avaliou hipertensos de alto risco cardiovascular randomizados para o tratamento com IECA associado a antagonista de cálcio em comparação a IECA associado com diurético, demonstrou maior proteção cardiovascular para um mesmo nível de redução da PA, com a primeira estratégia de associação (IECA + Ant.Ca).

O estudo HYVET foi realizado em população de pacientes hipertensos muito idosos e mostrou que a combinação perindopril + indapamida apresentou também reduções significativas do risco relativo: redução de 21% para mortalidade total ($p<0,02$); redução de 27% para mortalidade cardiovascular ($p<0,03$) e redução de 39% para acidente vascular cerebral ($p<0,01$). O estudo ADVANCE, realizado em pacientes

diabéticos tipo 2, comprovou que a adição da combinação perindopril + indapamida à medicação habitual, comparada a placebo, reduziu o risco relativo de mortalidade total em 11% ($p < 0,03$), o de mortalidade cardiovascular em 18% ($p < 0,03$), o de infarto agudo do miocárdio em 14% ($p = 0,02$) e o de desfechos renais em 21% ($p < 0,05$). Estudos clínicos relevantes, que também tiveram o inibidor da ECA perindopril como base terapêutica, tais como o estudo EUROPA (em pacientes portadores de doença arterial coronariana estável) e o estudo PROGRESS (em pacientes portadores de acidente vascular cerebral prévio), também mostraram significativa redução do risco cardiovascular.²⁰⁻²² As diferenças observadas entre inibidores da ECA e bloqueadores do receptor da angiotensina II com relação à redução do risco cardiovascular a ao desfecho mortalidade total, possivelmente têm explicação nos seus diferentes mecanismos de ação. A principal diferença entre eles está no modo de ação dos inibidores da ECA, que inibem a degradação da bradicinina, ação que os bloqueadores do receptor da angiotensina II não têm. O aumento da biodisponibilidade da bradicinina está relacionado a várias ações que protegem o sistema cardiovascular e se contrapõem à ação deletéria da angiotensina II, destacando-se a vasodilatação, efeito anti-hipertrofico, natriurese, redução da resistência à

insulina e fibrinólise. O estudo PERTINENT, um sub estudo do estudo EUROPA, em pacientes com doença arterial coronariana estável, provou que o uso do inibidor da ECA perindopril por 12 meses aumentou a concentração sérica de bradicinina, equiparando à concentração de bradicinina de indivíduos do grupo controle, sem doença aterosclerótica.

Apesar deste aumento importante dos valores de bradicinina com o uso do perindopril, a incidência de tosse com o seu uso está entre as menores, comparado a outros inibidores da ECA. Em meta análise que investigou a taxa de incidência de tosse de vários inibidores da ECA, o perindopril apresentou risco de incidência de tosse de 2,53, enquanto que o enalapril mostrou taxa de 5,66 e o ramipril de 5,36. Em conclusão, o uso dos inibidores da ECA é muito útil no tratamento da hipertensão arterial, conferindo potência no controle da pressão arterial, com altas taxas de pacientes dentro das metas terapêuticas, e efetividade em termos de proteção cardiovascular. Estudos com o inibidor da ECA perindopril demonstraram potente eficácia anti-hipertensiva, efetiva redução de mortalidade total e de desfechos cardiovasculares e renais, configurando-se numa alternativa útil e bem tolerada no tratamento da hipertensão arterial, tanto em monoterapia como em combinação.^{23,24}

REFERÊNCIAS

- Mansur AP, Favarato D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na região metropolitana de São Paulo: atualização 2011. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2):755-61.
- Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 107(3Supl.3):1-83.
- Williams B. The year in hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(1):66-73.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Vigil Brasil 2011: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas.*
- Laragh JH, Stoerk HC. A study of the mechanism of secretion of the sodium-retaining hormone (aldosterone). *J Clin Invest.* 1957;36(3):383-92.
- Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, Seely EW, Williams GH, Vaughan DE. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation.* 1993 Jun;87(6):1969-73.
- Linz W, Wiemer G, Gohlke P, Unger T, Schölkens BA. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev.* 1995 Mar;47(1):25-49.
- Zanella MT, Ribeiro AB. The role of angiotensin II antagonism in type 2 diabetes mellitus: a review of renoprotection studies. *Clin Ther.* 2002 Jul;24(7):1019-34.
- Zanella MT, Salgado BJ, Kohlmann O Jr, Ribeiro AB. Angiotensin-converting enzyme inhibition. Therapeutic option for diabetic hypertensive patients. *Drugs.* 1990;39 Suppl 2:33-9.
- Yokoyama H, Tomonaga O, Hirayama M, Ishii A, Takeda M, Babazono T, et al. Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in NIDDM patients. *Diabetologia.* 1997;40(4):405-11.
- Parving HH. Benefits and cost of antihypertensive treatment in incipient and overt diabetic nephropathy. *J Hypertens Suppl.* 1998;16(1):99-101.
- Hypertension in Diabetes Study (HDS): Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens.* 1993; 11(3):309-17.
- Mourad JJ, Waeber B, Zannad F, Laville M, Duru G, Andréjak M, et al. Comparison of different strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens.* 2004; 22:2379-86.
- Bahl VK, Jadhav UM, Thacker HP. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice: the STRONG prospective, observational, multicenter study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2009;9:135-142.
- Turnbull F, Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet.* 2003;362:1527-35.
- van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis M, Bruggs JJ, Fox K, Mourad J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J.* 2012; 33(16):2088-97.
- 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 multicenter randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895-906.
- Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, 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 randomized controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829-40.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. The ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-28.
- De Galan BE, Perkovic V, Ninomiya I, Pillai A, Patel A, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:883-92.
- Fox KM, EUROPA Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362:782-8.
- Dzau V, Bernstein K, Celermajer D, Cohen D, Dahlof B, Deanfield J, et al. Pathophysiologic and therapeutic importance of tissue ACE: a consensus report. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2002;16:149-60.
- Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, Simoons ML, Bertrand M, Parrinello G, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a sub study of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res.* 2007;73:237-46.
- Bangalore S, Kumar S, Messerli MH. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' Desk Reference. *Am J Med.* 2010;123:1016-30.