

A IMPORTÂNCIA DO BLOQUEIO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA NA DAC CRÔNICA

*Renato Schuck Saraiva, **Eduardo Costa Duarte Barbosa, ***Jorge Ilha Guimarães

*Cardiologista intervencionista, **Cardiologista, *** Presidente futuro SBC

Endereço para Correspondência:

Rua Costa 30/408 Menino Deus cep 90110-270

CC Mãe de Deus

zsaraiva @terra.com.br

INTRODUÇÃO

Muita ênfase tem sido dada à participação do sistema renina-angiotensina (SRA) na hipertensão arterial e na insuficiência cardíaca; porém o bloqueio da sua hiperatividade pode trazer benefícios na cardiopatia isquêmica crônica. A partir do estudo SAVE com captopril, no início da década de noventa, podemos confirmar que o bloqueio prolongado do sistema RA possa provocar uma proteção significativa na redução de eventos futuros, inclusive mortalidade, em pacientes portadores da cardiopatia isquêmica quando está associada à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo¹. Ainda nessa década mostrou-se que o uso de inibidores da ECA em pacientes isquêmicos provoca aumento do fluxo coronário através do aumento de bradicininas no endotélio e diminuiriam a resposta inflamatória e agregação plaquetária na parede arterial, dois reconhecidos fatores de risco de agudização da doença isquêmica coronária.

Novos conceitos e descobertas sobre o SRA mostram que o controle da sua atividade é fator determinante no equilíbrio e bom funcionamento do endotélio coronário e do sistema cardiovascular como um todo.

Os principais componentes do SRA são o angiotensinogênio, angiotensina I (ang I), angiotensina II (ang II), a renina, a ECA, a ECA2 e seus receptores. Tanto a ang I quanto a ang II podem originar, a partir da interação com a ECA2, um peptídeo menor e de grande efeito benéfico, a ang (1-7). A ECA além de atuar sobre a ang I para formar ang II participa também da degradação da bradicinina nas células endoteliais; dessa forma participa na produção de um potente vasoconstritor (ang II) e degrada um vasodilatador e natriurético; além de degradar também a ang(1-7)². A ECA 2 está ricamente expressa no coração, na musculatura lisa, nos vasos intra-renais e nas coronárias³. Diferentemente da ECA a ECA 2 não sofre inibição provocada pelo captopril e lisinopril^{4,5}. Seu efeito principal é sobre a angII, formando a ang(1-7). Os receptores AT1 são os mediadores da ang II no sistema cardíaco e renal. É através da sua estimulação que o SRA exerce seu papel no controle da pressão arterial, na vasoconstrição, aumento da resistência vascular e reabsorção tubular de sódio e água. Os receptores AT2 também são estimulados pela angII, porém induz à vasodilatação, inibe a hipertrofia celular¹¹ e produz efeitos benéficos sobre a apoptose, protegendo o coração pós-infarto e protegendo o rim durante a nefropatia isquêmica^{6,7}. Os receptores Mas são os principais mediadores das ações da ang(1-7)⁵ um potente vasodilatador, através da indução da produção de óxido nítrico e com ação natriurética⁸. Deste modo a ang(1-7) pode preservar a função miocárdica melhorando a perfusão coronária e estabilizando a função endotelial, inclusive com ação anti-arritmogênica^{9,10}.

O sistema RA não produz apenas efeitos deletérios como vasoconstrição, aumento do estresse oxidativo e dos marcadores inflamatórios, hipertrofia ventricular e vascular e aumento da permeabilidade endotelial incrementando a aterosclerose e a proteinúria, mas parte de sua rota bioquímica é capaz de produzir vasodilatação e corrigir a disfunção endotelial.

Os efeitos deletérios citados são contrabalançados pela angiotensina (1-7), um hepta-peptídeo derivado da angiotensina I e da angiotensina II por vias independentes, ambas mediadas pela ECA2 e atuando sobre receptores Mas^{11,12}. Enquanto a angiotensina II ao ativar os receptores AT1 produz os efeitos indesejáveis a angiotensina (1-7) faz o efeito inverso ao estimular os receptores Mas^{13,14}. Esses novos peptídeos e seus catalizadores modificam o clássico sistema RA desenhado anteriormente para um novo sistema complexo com atividades pró-cardíacas recentemente reconhecidas (Fig.1).

A angiotensina (1-7) atua simultaneamente em três frentes¹⁵:

Coração- Inibição do crescimento celular e hipertrofia dos miócitos e melhora da função ventricular pós-isquemia

Artérias- Liberação de óxido nítrico e prostaglandinas, provocando vasodilatação e melhorando a função endotelial.

Sangue- Efeito anti-trombótico através da inibição da ativação plaquetária.

Na verdade o sistema RA funciona como uma balança que pode ser desviada para um lado protetor ou um lado deletério. O equilíbrio do sistema pode ser restaurado artificialmente através de drogas que bloqueiem sua hiper-ativação e provoquem um desvio desse desequilíbrio para um lado positivo para o paciente (Fig.2).

Através de drogas que diminuam a ação sobre o receptor AT1 pode-se mudar o sentido dessa gangorra favorecendo os efeitos benéficos com o aumento da ang(1-7) e evitando os efeitos deletérios mediados pelos receptores AT1.

A pergunta que fica sobre esse complicado esquema bioquímico é: Existem evidências que suportem o uso de drogas que bloqueiem o SRA no paciente isquêmico crônico? A resposta é sim.

O primeiro grande ensaio clínico a demonstrar o benefício do bloqueio do SRA em pacientes de alto risco foi o estudo HOPE¹⁶. Fora randomizados de maneira controlada 9297 pacientes com história de doença vascular ou diabetes e ao menos mais um fator de risco e sem evidência de disfunção ventricular esquerda. Os pacientes receberam ramipril 10 mg/dia ou placebo por 5 anos. O uso de ramipril reduziu significativamente o risco de morte por doença cardiovascular em 26% e o risco de infarto em 20%. Pouco tempo depois foi realizado o estudo EUROPA¹⁷, randomizou 13655 pacientes com cardiopatia isquêmica definida e sem evidência de disfunção ventricular a receber perindopril 8 mg/dia ou placebo acompanhados em média por 4,2 anos. Os objetivos definidos foram morte cardiovascular, infarto ou parada cardíaca. O grupo tratado com perindopril revelou uma redução de risco relativo de 20% no objetivo primário ($p=0,0003$); com um NNT de 50 pacientes. Em um subgrupo de 6709 pacientes do estudo EUROPA submetidos à angioplastia coronariana ou revascularização cirúrgica do miocárdio e sem evidência de disfunção ventricular houve uma redução de risco relativo de 31,7% na incidência de infarto fatal ou não fatal ($p=0,026$), mostrando que o benefício do bloqueio do SRA pode ser mais expressivo em

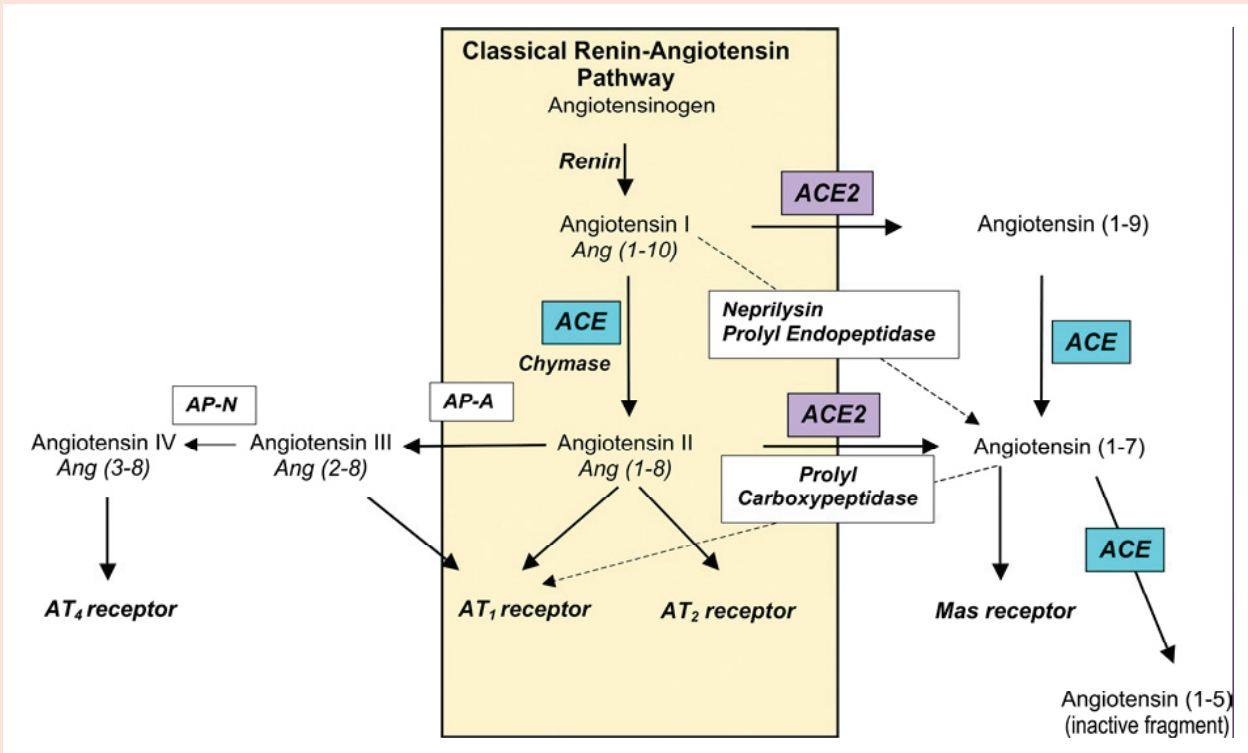
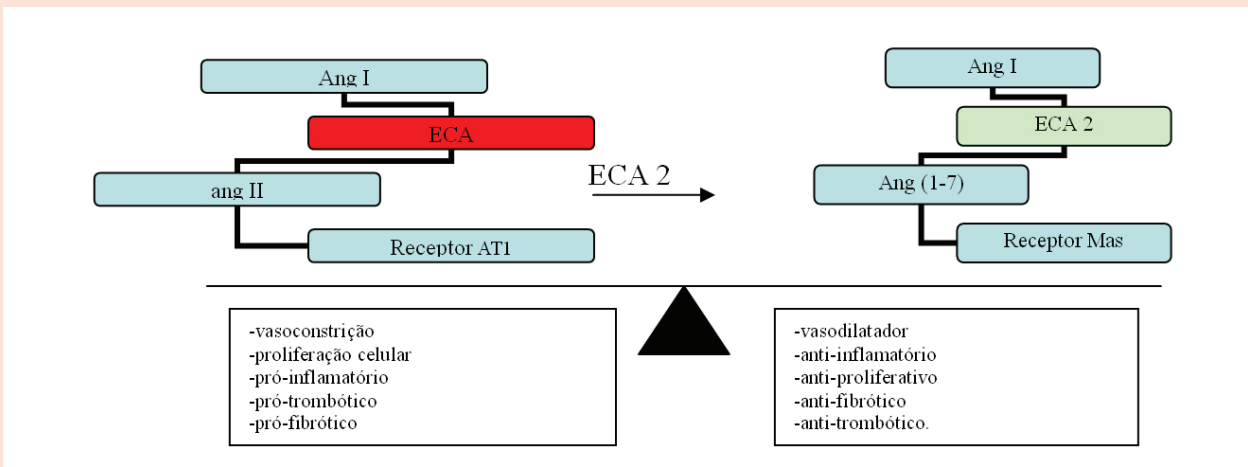


Figura 1- adaptado : Warner F. Clinical Science (2007) 113, 109–118.



pacientes com isquemia miocárdica mais avançada¹⁸. Para dar maior consistência a esta hipótese uma metanálise envolvendo 29805 pacientes com doença aterosclerótica incluídos no estudo HOPE, EUROPA e PEACE ¹⁹ mostrou uma redução significativa de morte, infarto não fatal e fatal, acidente vascular cerebral, novos casos de insuficiência cardíaca e necessidade de cirurgia de revascularização do miocárdio quando comparados ao placebo²⁰.

Pacientes com cardiopatia isquêmica mais severa provavelmente são os pacientes que obtém o benefício mais precoce e mais evidente quando tratados com uma droga que

bloqueie o SRA. Essa suposição é confirmada pelo estudo *QUO VADIS*, que randomizou pacientes pós revascularização cirúrgica do miocárdio e acompanhou por apenas um ano, para comparar a incidência de eventos maiores em pacientes que recebiam quinapril ou tratamento convencional. A ocorrência somada de morte, nova revascularização, AVC, infarto e recorrência de angina foi de 4% no grupo tratado contra 15% no grupo controle (p-0,02)²¹, uma clara redução de eventos robustos com o uso da droga.

As conclusões baseadas nesses estudos permitem afirmar que o bloqueio do SRA em pacientes portadores de cardiopatia

isquêmica crônica com ou sem disfunção ventricular esquerda possuem elevado grau de recomendação^{20,22}, as evidências apontam para uma significativa redução na mortalidade cardíaca e na ocorrência de infarto nessa população. Com base nos ensaios clínicos recomenda-se a todos pacientes portadores de cardiopatia isquêmica o uso prolongado dos inibidores da ECA.

MECANISMOS DE PROTEÇÃO ENVOLVIDOS E SUAS EVIDÊNCIAS

Função endotelial:

O estudo PERTINENT, recentemente publicado, envolvendo um grupo de 1200 pacientes do EUROPA analisou níveis séricos de marcadores da estabilidade endotelial, no intuito de explicar parcialmente os resultados positivos do uso do perindopril nessa população. Após um ano de uso do perindopril os pacientes em uso da droga mostraram uma elevação de 27% na síntese de óxido nítrico, incremento na bradicinina e redução do fator de necrose tumoral, diferenças significativas quando comparadas ao tratamento convencional²³. A disfunção endotelial é um marcador de mau prognóstico em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica e pode ser corrigida pela inibição da ECA pelo perindopril. Esses achados podem explicar parcialmente os efeitos protetores dessa classe terapêutica.

Os efeitos sobre o endotélio ficam ainda mais claros no estudo PEACE, que envolveu 8280 pacientes cardiopatas isquêmicos e função sistólica preservada²⁴. Um sub-grupo com um marcador importante de disfunção endotelial, reduzida taxa de filtração glomerular, foi randomizado a receber trandolapril ou placebo. O uso do trandolapril reduziu mortalidade total e mortalidade cardiovascular ($p=0,02$).

Outro estudo recente, PERFECT, realizado de maneira randomizada e controlada, em uma população portadora de cardiopatia isquêmica e livre de disfunção ventricular, avaliou o efeito do perindopril ou placebo após 36 meses de uso sobre a função endotelial na artéria braquial analisada por ultrassom. Foi visto a resposta à isquemia induzida, ou seja, a resposta vasodilatadora dependente de bradicininas e óxido nítrico. Ao final do estudo os pacientes que receberam perindopril o tiveram o fluxo mediado pela vasodilatação aumentados em 26% em relação ao basal enquanto o grupo placebo o acréscimo foi de 0,7% (2,6% para 3,3% contra 2,8% para 3,0%)²⁵.

A consistência desses dados mostra a importância do uso de uma droga que bloqueie o SRA na população isquêmica que sabidamente é portadora de disfunção endotelial.

Efeitos metabólicos:

Marcadamente o efeito metabólico mais importante do uso prolongado de uma droga que bloqueie o SRA é a prevenção da ocorrência de DM. Esse efeito não pode apenas ser visto como objetivo substituto dos trabalhos publicados, pois pacientes diabéticos e não portadores de doença cardíaca tem risco de morte superior a pacientes portadores de doença cardíaca e não diabéticos. Tanto os inibidores da ECA quanto os bloqueadores do receptor AT1 comprovadamente possuem esse efeito. Meta-análise envolvendo 48 estudos randomizados com 143.153 pacientes de alto risco mostrou o benefício do uso dessas drogas na redução de novos casos de diabete²⁶.

O estudo VALUE²⁷ mostrou que pacientes que desenvolveram diabete durante o período de acompanhamento tiveram um incremento no risco de morte cardíaca de 43% quando comparados ao grupo não diabético. Nesse mesmo estudo a incidência de novos casos de diabete foi significativamente menor com uso de valsartam quando comparados ao grupo amlodipina.

A prevenção de novos casos de diabete e a preservação das

células pancreáticas provocadas pelo bloqueio do SRA produz efeitos metabólicos que refletem em benefícios ao sistema cardiovascular como redutor de eventos maiores em pacientes cardiopatas de alto risco.

Ação sobre aterosclerose:

Existem evidências bastante consistentes que o bloqueio do receptor AT1 pode favorecer mecanismos de proteção anti-aterogênicos. Estudo recente analisou a progressão da doença aterosclerótica na aorta de ratos alimentados com dieta rica em colesterol e tratados com amlodipina ou candesartam, os ratos receberam as drogas por um período equivalente a um quinto de suas vidas, o semelhante ao tratar um ser humano por 15 anos. Os achados foram que embora a redução pressórica seja semelhante em ambos grupos os ratos tratados com candesartam obtiveram dramática redução do dano aterosclerótico nas análises de suas aortas, da mesma forma a candesartam demonstrou uma reduzida expressão dos genes pró-inflamatórios e redução do estresse oxidativo expresso por um endotélio nitidamente mais íntegro²⁸.

Estudo semelhante foi realizado em ratos diabéticos randomizados a receber doses equivalentes de ibesartam ou amlodipina em por vinte semanas para observar em estudo histológico e bioquímico da aorta a progressão da doença aterosclerótica após dieta aterogênica. Embora a redução pressórica tenha sido igual com as duas drogas testadas os ratos que usaram ibesartam mostraram uma atenuação significativa na progressão da aterosclerose na aorta, menor proliferação celular, menor infiltração de macrófagos e menor expressão de mediadores inflamatórios da placa, ou seja, placas menores e mais estáveis. Esse estudo mostra que os receptores AT1 são peças importantes no desenvolvimento e na instabilidade de placas ateroscleróticas²⁹. Provavelmente a inibição de marcadores inflamatórios e a integridade endotelial impedindo a migração de macrófagos e monócitos para o interior das artérias sejam os principais mecanismos de proteção envolvendo o bloqueio do receptor AT1³⁰. Benefícios são vistos ainda com doses tão pequenas de telmisartam que não reduzem a pressão e mesmo assim reduzem a evolução de placas ateroscleróticas no seio aórtico de ratos, envolvendo a diminuição do estresse oxidativo e queda da infiltração de colesterol na parede arterial³¹. Comprovando uma independência de ação anti-hipertensiva e anti-aterogênica.

Todos estudos histológicos envolvendo aterosclerose são feitos em ratos não apenas pelo motivo óbvio da dificuldade de fazer uma análise em uma aorta humana mas também pela expressão que períodos como 6 meses em ratos representariam 10 ou 15 anos em humanos e também pela semelhança entre os receptores AT1. Portanto ainda em ratos foi realizado um estudo com olmesartam e pravastatina para saber se o efeito anti-aterosclerótico dessas drogas são concorrentes ou complementares. Foram analisados quatro grupos após dieta aterogênica por seis meses, um grupo placebo, grupo olmesartam, grupo olmesartam e pravastatina e grupo pravastatina. Os ratos que usaram apenas olmesartam ou pravastatina tiveram uma redução no desenvolvimento de aterosclerose de 41% e 39% respectivamente quando comparadas ao placebo, diferença não significativa entre os dois tratamentos, as duas drogas juntas obtiveram uma redução de 91% na aterosclerose total, redução de 79% na severidade das placas e de 69% no número de placas ($p<0,001$). O uso de olmesartam mas não da pravastatina reduziu significativamente a presença de macrófagos, monócitos e linfócitos T nas placas³². Esses achados mostram que o bloqueio do receptor AT1 e ativação da ang(1-7) e a ação de estatinas são complementares no combate à aterosclerose.

O estudo PERSPECTIVE avaliou a influência do perindopril sobre a placa coronariana através da coronariografia quantitativa e ultra-som intravascular (IVUS). Os pacientes recebiam a

terapia convencional associada sendo que 70% estavam usando hipolipemiante. Após uma média de 3 anos de uso de perindopril ou placebo os pacientes eram submetidos à novas medidas de diâmetro de placa e área seccional da placa. Embora tenha havido uma regressão com perindopril superior ao placebo no diâmetro da placa (-0,07 mm x -0,02 mm) e na área seccional (-0,18 mm x -0,02mm) essas diferenças não obtiveram significância estatística³³. Provavelmente após um período mais longo de tratamento o resultado seria diferente, hoje os pacientes com essas características usam medicações por períodos superiores a 20 anos.

Um estudo em humanos, randomizado, duplo cego, com dois anos de duração, comparou os efeitos de olmesartam ou atenolol em pacientes portadores de hipertensão e mais um fator de risco e que apresentavam placas ateroscleróticas nas carótidas. O estudo MORE procurou comparar a influências dessas drogas na progressão do volume das placas analisadas por ultrassom. Os pacientes poderiam acrescentar um diurético para alcançar metas pressóricas. Decréscimo pressórico similar foi atingido nos dois grupos, porém o grupo tratado com olmesartam obteve uma regressão no volume de placa nas carótidas quando comparados a grupo atenolol que teve aumento (-11,5 mL x +0,6 mL, $p=0,011$)³⁴. Quando as placas são maiores inicialmente, acima de 50 mL, o efeito do olmesartam fica mais evidente pois o decréscimo é ainda maior e esse benefício é tempo dependente, sendo uma possível explicação para o estudo PERSPECTIVE.

Baseado nesses trabalhos pode-se afirmar que o bloqueio do receptor AT1 é protetor na evolução da placa aterosclerótica, provocando um efeito de regressão volumétrica, maior estabilidade da placa, diminuindo os marcadores inflamatórios sistêmicos e locais e com ação sinérgica quando usado concomitante à uma estatina.

INIBIDORES DA ECA x BLOQUEIO DOS RECEPTORES AT1:

Em pacientes cardiopatas isquêmicos pós-infarto o estudo multicêntrico OPTIMAAL³⁵ randomizou 5477 pacientes a usar captopril ou losartam por um período médio de 2,7 anos. A mortalidade foi 18% no grupo que usou losartam e 16% no grupo captopril (ns), ambos tratamentos tiveram 14% de infarto. A tolerabilidade do losartam foi superior ao captopril, 23% do grupo com captopril abandonou o tratamento contra 17% no grupo losartam ($p < 0,0001$).

Mais recentemente o estudo VALIANT³⁶ randomizou 14.703 pacientes pós infarto agudo do miocárdio a receber valsartam, captopril ou a combinação desses e ver o efeito sobre novos casos de infarto nessa população. Não houve diferença significativa na redução da incidência de novos eventos cardíacos entre os grupos, a combinação das duas drogas não mostrou uma maior proteção que captopril ou valsartam usados isoladamente. Porém a resposta mais importante desse estudo é a comprovação que um bloqueador do receptor AT1 é tão eficaz quanto um inibidor da ECA na redução de novos eventos coronários em pacientes pós infarto do miocárdio.

Referências Bibliográficas

1-Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992 Sep 3;327(10):669-77

2- Carey RM, Sireagy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev.* 2003 (3): 261-271.

O estudo ONTARGET³⁷ testou a hipótese da não inferioridade do telmisartam em relação ao ramipril em uma população de alto risco e sem evidência de disfunção do ventrículo esquerdo, população semelhante ao do estudo HOPE, na proteção contra morte, infarto, AVC a internação por insuficiência cardíaca. Também testou a hipótese que a combinação das duas drogas poderia ter um efeito protetor em relação ao uso isolado. O resultado do estudo confirma que em pacientes de alto risco ou diabéticos e sem insuficiência cardíaca telmisartam e ramipril são igualmente eficazes na redução de eventos maiores, porém seu uso concomitante não agrega qualquer benefício nessa população.

Em população cardiopata isquêmica e portadora de insuficiência cardíaca provavelmente o uso concomitante dessas classes de drogas pode ser sinérgico também no benefício. O estudo CHARM mostrou que a associação de candesartam a um inibidor da ECA pode reduzir mortalidade e internação hospitalar (38% vs 42%, $p=0,011$) a essa população, benefício que se estendeu a todos sub-grupos³⁸.

Não há estudo que comprove a superioridade de uma classe sobre a outra ou a inferioridade de uma classe sobre a outra. Tanto para pacientes cardiopatas isquêmicos, portadores de insuficiência cardíaca ou na proteção renal as duas classes terapêuticas exercem efeitos protetores com o mesmo grau de intensidade. Pacientes com disfunção grave do ventrículo esquerdo podem receber a associação. A adesão ao tratamento com uma droga bloqueadora do receptor AT1 é superior.

CONCLUSÕES

É indiscutível que o bloqueio do SRA produz vasodilatação, limita a vaso-constricção neuro-humoral, melhora a função endotelial, reduz o estresse oxidativo, diminui marcadores inflamatórios, diminui a ativação e migração de macrófagos, monócitos e linfócitos, reduz a aterosclerose, inibe a agregação plaquetária e protege contra novos casos de diabete.

O tratamento com essas drogas em pacientes cardiopatas isquêmicos reduz significativamente a mortalidade cardiovascular, a ocorrência de infarto e parada cardíaca, independente de seu nível de risco^{39,40}. Pacientes de maior risco são os que recebem o maior benefício dessa intervenção. Ao menos que contra-indicado um inibidor da ECA ou receptor do bloqueador AT1 deve ser adicionado à terapia convencional com AAS, beta bloqueador e estatina, não havendo superioridade de uma classe terapêutica sobre a outra.

Em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica e portadores de uma co-existente indicação para inibidor da ECA ou bloqueador AT1, a maior parte dessa população, como portadores de hipertensão, disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca congestiva, passado de infarto com ou sem disfunção ventricular, diabete e perda de função renal o uso de uma droga que bloqueie o SRA possui indicação classe I com nível de evidência A. Para portadores de angina e comprovada doença coronária sem as características anteriores a indicação terapêutica é classe II com nível de evidência B⁴¹.

3-Vickers C, Hales P, KaushikV, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme related carboxypeptidase (ACE2). *J Biol Chem.* 2002; 277:14838-43.

4-Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin (1-9). *Circ Res.* 2000;87(5): e1-9.

5-Santos RAS, Ferreira AJ, Pinheiro SV. Hipertensão, Brandão A e col.. Rio de Janeiro, Elsevier,2006. Papel do sistema renina-angiotensina: 66-75.

- 6-Yang Z, Bove CM, French BA, et al. Angiotensin II type 2 receptor overexpression preserves left ventricular function after myocardial infarction. *Circulation*. 2002; 106(1): 106-11.
- 7- Carey RM. Cardiovascular and renal regulation by the angiotensin type 2 receptor: the AT2 receptor comes of age. *Hypertension*. 2005 May;45(5):840-4. Epub 2005 Feb 28.
- 8-Pinheiro SVB, Sampaio WO, et al. Nonpeptide AVE 0991 is an angiotensin (1-7) receptor Mas agonist in the mouse kidney. *Hypertension*. 2004;44(4):490-96.
- 9- Lout AE, Roks AJ, Henning RH, et al. Angiotensin (1-7) attenuates the development of heart failures after myocardial infarction in rats. *Circulation*. 2002; 105(13):1548-50.
- 10-Ferreira AJ, Santos RAS, Almeida AP. Angiotensin (1-7) inhibits vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension*. 1996;28(1):104-8.
- 11-Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME. ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab* 2004 May-Jun;15(4):166-9.
- 12-Oudit GY, Crackower MA, Backx PH, Penninger JM. The role of ACE2 in cardiovascular physiology. *Trends Cardiovasc Med*. 2003 Apr;13(3):93-101.
- 13-Ferrari CM, Jessup J, Chappell MC, et al. *Circulation*. 2005 May 24;111(20):2605-10. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2.
- 14-Keidar S, Kaplan M, Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7). *Cardiovasc Res*. 2007 Feb 1;73(3):463-9.
- 15-Agata J, Ura N, Yoshida H, et al. Olmesartan is an angiotensin II receptor blocker with an inhibitory effect on angiotensin-converting enzyme. *Hypertens Res*. 2006 Nov;29(11):865-74.
- 16-Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000 Jan 20;342(3):145-53.
- 17-Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):782-8.
- 18-Fox KM, Bertrand ME, Remme WJ, Ferrari R, Simoons ML, Deckers JW; EUROPA Investigators. Efficacy of perindopril in reducing risk of cardiac events in patients with revascularized coronary artery disease. *Am Heart J*. 2007 Apr;153(4):629-35.
- 19- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004 Nov 11;351(20):2058-68.
- 20- Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*. 2006 Aug 12;368(9535):581-8.
- 21- Oosterga M, Voors AA, Pinto YM, et al. Effects of quinapril on clinical outcome after coronary artery bypass grafting (The QUO VADIS Study). *QUinapril on Vascular Ace and Determinants of Ischemia*. *Am J Cardiol*. 2001 Mar 1;87(5):542-6.
- 22-Ferrari R, Bertrand ME, Remme WJ, Simoons ML, Deckers JW, Fox KM. Insight into ACE inhibition in the prevention of cardiac events in stable coronary artery disease: the EUROPA trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007 Nov;5(6):1037-46.
- 23- Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al; EUROPA Investigators; PERTINENT Investigators and the Statistical Committee. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res*. 2007 Jan 1;73(1):237-46.
- 24- Solomon SD, Rice MM, A Jablonski K, Pfeffer MA, Braunwald E; Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) Investigators. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1):26-31.
- 25- Bots ML, Remme WJ, Fox KM, et al; EUROPA-PERFECT Investigators. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007 Aug;21(4):269-79.
- 26- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007 Jan 20;369(9557):201-7.
- 27-Aksnes TA, Kjeldsen SE, Rostrup M, Omvik P, Hua TA, Julius S. Impact of new-onset diabetes mellitus on cardiac outcomes in the Valsartan. Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial population. *Hypertension*. 2007 Sep;50(3):467-73.
- 28- Doran DE, Weiss D, Zhang Y, Griendling KK, Taylor WR. Differential effects of AT1 receptor and Ca²⁺ channel blockade on atherosclerosis, inflammatory gene expression, and production of reactive oxygen species. *Atherosclerosis*. 2007 Nov;195(1):39-47.
- 29- Candido R, Allen TJ, Lassila M, Cao Z, Thallas V, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA. Irbesartan but not amlodipine suppresses diabetes-associated atherosclerosis. *Circulation*. 2004 Mar 30;109(12):1536-42. Epub 2004 Mar 15.
- 30- Dol F, Martin G, Staels B, Mares AM, Cazaubon C, Nisato D, Bidouard JP, Janiak P, Schaeffer P, Herbert JM. Angiotensin AT1 receptor antagonist irbesartan decreases lesion size, chemokine expression, and macrophage accumulation in apolipoprotein E-deficient mice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001 Sep;38(3):395-405.
- 31- Takaya T, Kawashima S, Shinohara M, Yamashita T, Toh R, Sasaki N, Inoue N, Hirata K, Yokoyama M. Angiotensin II type 1 receptor blocker telmisartan suppresses superoxide production and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2006 Jun;186(2):402-10.
- 32- Van der Hoorn JW, Kleemann R, Havekes LM, et al. Olmesartan and pravastatin additively reduce development of atherosclerosis in APOE*3Leiden transgenic mice. *J Hypertens*. 2007 Dec;25(12):2454-62.
- 33- Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N, et al; Investigators of the EUROPA Study. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis

by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] study). *Am J Cardiol.* 2007 Jul 15;100(2):159-63.

34- Klaus O. Stumpe, Enrico Agabiti-Rosei, Tomasz Zielinski, et al. MORE: The Multicenter Olmesartan Atherosclerosis Regression Evaluation Trial. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, Vol. 1, No. 2, 97-106 (2007).

35- Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan.* *Lancet.* 2002 Sep 7;360(9335):752-60.

36- McMurray J, Solomon S, Pfeffer M, et al. The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial

Infarction Trial (VALIANT). *J Am Coll Cardiol.* 2006 Feb 21;47(4):726-33.

37- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008 Apr 10;358(15):1547-59.

38- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003 Sep 6;362(9386):767-71.

39- Bertrand ME. Provision of cardiovascular protection by ACE inhibitors: a review of recent trials. *Curr Med Res Opin.* 2004 Oct;20(10):1559-69.

40- Stojiljkovic L, Behnia R. Role of renin angiotensin system inhibitors in cardiovascular and renal protection: a lesson from clinical trials. *Curr Pharm Des.* 2007;13(13):1335-45.

41- Fox K, Ferrari R, Yusuf S, Borer JS. Should angiotensin-converting enzyme-inhibitors be used to improve outcome in patients with coronary artery disease and 'preserved' left ventricular function? *Eur Heart J.* 2006 Sep;27(18):2154-7.